e-ISSN: 2976-0062

REVISTA PORTUGUESA DE

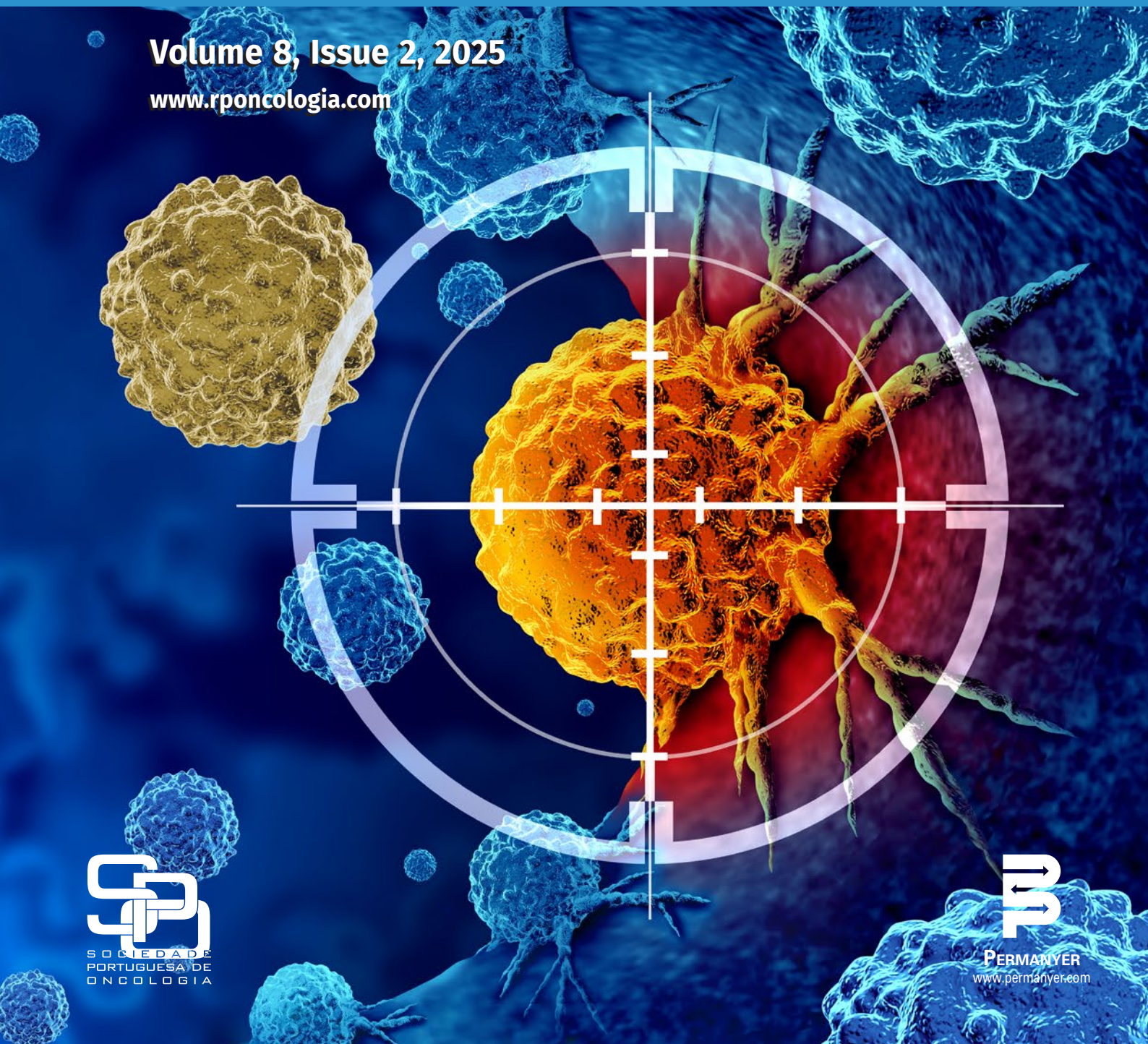
Oncologia

Journal of the Portuguese Society of Oncology

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Volume 8, Issue 2, 2025

www.rponcologia.com



SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA

PERMANYER
www.permanyer.com

REVISTA PORTUGUESA DE
Oncologia
Journal of the Portuguese Society of Oncology

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Editorial board

Director

José Luís Passos Coelho
Hospital da Luz Lisboa
President of the Portuguese Society of Oncology,
Lisboa, Portugal

Editor-in-Chief

Cláudia Caeiro
Hospital CUF Porto,
Porto, Portugal

Deputy Editor-in-Chief

Catarina Fernandes
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Co-Editors

Alícia Guadalupe
Unidade Local de Saúde do Alentejo Central,
Évora, Portugal

Amanda Nobre
Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga,
Santa Maria da Feira, Portugal

Andreia Capela
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho,
Vila Nova de Gaia, Portugal

Carolina Carvalho
Unidade Local de Saúde do Alto Ave,
Guimarães, Portugal

Cristina Sarmento
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Filipa Silva
Fundação Champalimaud,
Lisboa, Portugal

Isabel Dionísio Sousa
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Isabel Domingues
ULS da Região de Aveiro
Aveiro, Portugal

Marta Almeida
Unidade Local de Saúde de Braga,
Braga, Portugal

Renato Cunha
Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro,
Vila Real, Portugal

Susana Sousa
Unidade Local de Saúde de Tâmega e Sousa,
Guilhufe, Portugal

Tiago Ramos
Instituto Português Oncologia do Porto,
Porto, Portugal

Teresa Amaral
Tübingen University, Tübingen, Germany

Fábio Gomes
The Christie Foundation Trust, NHS, Manchester, UK

Rita Conde
Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

Original papers should be deposited in their electronic version through the following URL:

http://publisher.revportoncologia.permanyer.com



Permanyer
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona, Cataluña, España
permanyer@permanyer.com

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E – 1050-084 Lisboa

www.permanyer.com

e-ISSN: 2976-0062
Ref.: 10813APTG252

Reproductions for commercial purposes:
Without the prior written consent of the publisher, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrievable medium or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, for commercial purposes.

Revista Portuguesa de Oncologia is an open access publication with the Creative Commons license CC BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.
The opinions, findings, and conclusions are those of the authors. The editors and publisher are not responsible and shall not be liable for the contents published in the journal.
© 2025 *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer.

REVISTA PORTUGUESA DE
Oncologia
Journal of the Portuguese Society of Oncology

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Table of Contents

EDITORIAL

Editorial 45
Cláudia Caeiro, Catarina Fernandes, Renato Cunha, on behalf of Revista Portuguesa de Oncologia's Editorial Board

ORIGINAL ARTICLE

Tumor Ki67 after a 2-week aromatase inhibitor run-in in patients with ER+ early breast cancer proposed for up-front surgery 46
Diana Neto da Silva, Joana Albuquerque, Carlota Baptista, Rita Bizarro, Jorge Correia, Madalena Machete, Pedro Simões, Mafalda Casa-Nova, Catarina Pulido, Francisco Branco, Mónica Nave, João Godinho, Luísa Leal-Costa, Ana Isabel Belo, Ana Catarino, Sílvia Silva, Paulina Viana Lopes, Ana Nobre Pinto, Rodrigo Oom, Fernando Igreja, João Leal Faria, Sara Valadares, Pedro Sereno, José Luís Passos Coelho, José Alberto Teixeira

REVIEW ARTICLES

Cancro em comorbilidade com doença mental grave: desigualdades nos cuidados de saúde e prognóstico 54
Catarina Marques Oliveira, Catarina Portela, Marta Gonçalves, Ana Dias Amaral

Diagnóstico incidental de carcinoma do quisto do canal tireoglosso: o que fazer a seguir?* 61
Diogo Paula, André Lázaro, José G. Tralhão

CASE REPORTS

Carcinoma epidermóide da orofaringe, a propósito de um caso clínico* 65
Leonor Santos Martins, Tomás Cabral Dinis, Paulo S. Oliva Teles, Sofia Semedo, Inês Félix Pinto, Tânia Teixeira, Margarida Borrego

Sentinel lymph node biopsy's role in oral cavity cancer: analysis of cases and literature review* 70
Francisco Teixeira-Marques, Leandro Ribeiro, Joana Rebelo, Mónica Teixeira, António Faria-de-Almeida, Pedro Oliveira

Breast cancer: an atypical and challenging presentation 75
Marta Viana-Pereira, Andreia Ferreira, Maria José Rocha, Raquel Fontes, Jorge Rodrigues

Segundos tumores primários em cabeça e pescoço: um caso clínico de re-irradiação* 78
Telmo Moedas, Catarina Santana, Raul Colaço, Cláudia de Sá, Filomena Santos

Conservative therapy in cervical and nasopharyngeal synchronous tumours: case report* 82
Sofia Semedo, Paulo S. Oliva Teles, Leonor Santos Martins, Tomás Cabral Dinis, Bruno Moura Fernandes, Carolina Carvalho, Margarida Borrego

*These articles were presented as abstracts at the 14º Simpósio Nacional de Cancro da Cabeça e Pescoço, 2024.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

EDITORIAL

Editorial

Cláudia Caeiro[1], Catarina Fernandes[2], Renato Cunha[3], on behalf of Revista Portuguesa de Oncologia's Editorial Board*

[1]ULS de Braga, Braga; [2]Unidade Local de Saúde de São João, São João; [3]ULS de Trásos-Montes e Alto Douro, Vila Real. Portugal

Dear readers,

Last September, the Head and Neck Cancer Study Group (Grupo de Estudos de Cancro da Cabeça e Pescoço – GECCP) organized its 14th National Symposium. Some of the original presentations were converted into five of the articles featured in this issue.

The interim analysis of a prospective multicenter Portuguese study, aiming to determine the proportion of patients with Ki67 < 10% in surgical specimens after short-course endocrine therapy, is also included. The results are consistent with the findings of several other similar analyses.

Lastly, we would like to acknowledge all the contributing authors to this ongoing indexing effort undertaken by the *Revista Portuguesa de Oncologia*.

The Editorial Board

***Correspondence:**
Cláudia Caeiro
E-mail: correio.claudia@sapo.pt

Date of reception: 02-06-2025
Date of acceptance: 06-06-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000015

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):45
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Tumor Ki67 after a 2-week aromatase inhibitor run-in in patients with ER+ early breast cancer proposed for up-front surgery

Valor do Ki67 no tumor após 2 semanas de inibidor da aromatase em doentes com cancro da mama precoce RH+ propostas para cirurgia direta

Diana Neto da Silva[1], Joana Albuquerque[2], Carlota Baptista[1], Rita Bizarro[1], Jorge Correia[2], Madalena Machete[1], Pedro Simões[1], Mafalda Casa-Nova[1,2], Catarina Pulido[2], Francisco Branco[1], Mónica Nave[2], João Godinho[1,2], Luísa Leal-Costa[1], Ana Isabel Belo[3], Ana Catarino[4], Sílvia Silva[5], Paulina Viana Lopes[6], Ana Nobre Pinto[5], Rodrigo Oom[6], Fernando Igreja[5], João Leal Faria[6], Sara Valadares[5,6], Pedro Sereno[6], José Luís Passos Coelho[2], José Alberto Teixeira[1]*

[1]*Departamento de Oncologia Médica, Hospital Beatriz Ângelo, Loures;* [2]*Departamento de Oncologia Médica, Hospital da Luz, Lisboa;* [3]*Departamento de Anatomia Patológica, Hospital Beatriz Ângelo, Loures;* [4]*Departamento de Anatomia Patológica, Hospital da Luz, Lisboa;* [5]*Departamento de Senologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures;* [6]*Departamento de Senologia do Hospital da Luz, Lisboa, Portugal*

Abstract

Background: *Endocrine therapy (ET) is effective for endocrine receptor-positive (ER+) early breast cancer (EBC). Ki67 is used as a biomarker of response and prognosis. The POETIC trial showed that short pre-operative ET reduces Ki67, and low levels at 2 weeks predict lower recurrence risk.* **Objective:** *This study aims to determine the proportion of patients with Ki67 < 10% in surgical specimens after short-term ET and validate these results in the Portuguese population.* **Methods:** *This was two-center, prospective, and single-arm study. Postmenopausal women with ER+, resectable EBC ≥ 1 cm received aromatase inhibitors (POAI) for ≥ 14 days before surgery. Ki67 was assessed at baseline (Ki67B) and post-surgery (Ki67surg).* **Results***: Twenty-three patients were included, median age 67 (50-84), most ECOG PS 0 (82.6%). All had node-negative (cN0) cT1 - 2 tumors. Median POAI duration: 15 days (14-28). Breast-conserving surgery was performed in 73.9%, sentinel node biopsy in 82.6%, and axillary dissection in 17.4%. Pathologically, 60.9% were pN0 and 39.1% pN1 - 3. Eight patients (34.8%) received adjuvant chemotherapy. At diagnosis, 95.7% had Ki67 ≥ 10%, with median Ki67B of 25% (2-70). After POAI, Ki67surg < 10% was found in 44%. Ki67 dropped in 91.3% of patients, with a median difference of 13%.* **Conclusion:** *Short-course pre-operative ET induced dynamic reductions in Ki67. Ki67 variation may offer a simple, low-cost method to assess treatment response in ER+ EBC.*

Keywords: *Early breast cancer. ER-positive. Pre-operative endocrine therapy. Ki67.*

***Correspondence:**
Diana Neto da Silva
E-mail: diana.neto.silva@ulslod.min-saude.pt

Date of reception: 10-02-2025
Date of acceptance: 15-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000008

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):46-53
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Resumo

Introdução: *A hormonoterapia (HT) é eficaz no tratamento do cancro da mama precoce (CM) com recetores hormonais positivos (RH+). O Ki67 é usado como marcador de resposta e prognóstico. O estudo POETIC demonstrou que a HT pré-operatória reduz o Ki67 e que valores baixos após 2 semanas se associam a menor risco de recidiva.* **Objetivo:** *Este estudo visa determinar a proporção de doentes com Ki67 < 10% na peça cirúrgica após HT de curta duração e validar os resultados na população portuguesa.* **Métodos:** *Estudo prospetivo, multicêntrico, de braço único. Mulheres pós-menopáusicas com CM RH+, ressecável, ≥ 1 cm, receberam inibidores da aromatase (HTPO) por ≥ 14 dias antes da cirurgia. O Ki67 foi avaliado na biópsia inicial (Ki67B) e na peça cirúrgica (Ki67Cir).* **Resultados:** *Foram incluídas 23 doentes, mediana de idade 67 anos (50-84), maioria com ECOG 0 (82,6%). Tumores cT1 - 2, todos cN0. Duração mediana da HTPO: 15 dias (14-28). Cirurgia conservadora em 73,9%, biópsia do gânglio sentinela em 82,6%, linfadenectomia em 17,4%. Patologicamente, 60,9% eram pN0 e 39,1% pN1 - 3. Oito doentes (34,8%) fizeram quimioterapia adjuvante. No diagnóstico, 95,7% tinham Ki67 ≥ 10%, mediana de 25% (2-70). Após HTPO, 44% tinham Ki67Cir < 10%. Observou-se queda do Ki67 em 91,3% dos casos, com diferença mediana de 13%.* **Conclusão:** *A HT pré-operatória de curta duração induziu reduções dinâmicas do Ki67. A variação do Ki67 pode ser uma ferramenta simples e de baixo custo para estimar a resposta terapêutica no CM RH+ precoce.*

Palavras-chave: *Câncer de mama precoce. ER-positivo. Terapia endócrina pré-operatória. Ki67.*

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer and the first cause of cancer-related death in women[1]. Most are diagnosed at an early stage, with about 5-15% of patients presenting with metastatic disease up-front[2]. BC is a heterogeneous group of tumors with different histological, prognostic, and clinical aspects[3]. Endocrine-receptor positive (ER+) tumors represent about 66% of BC and are associated with better prognosis[4]. Adjuvant treatment with endocrine therapy (ET) is the cornerstone treatment of early-stage ER+ BC. A subset of high-risk patients will benefit from adjuvant chemotherapy, as determined by clinical, molecular, and genomic assays[5]. However, in clinical practice, baseline clinicopathologic features can not precisely distinguish high-risk patients who could benefit from more intensive treatments, highlighting the need for novel, easily accessible, and dynamic biomarkers[6]. Effort has been made to investigate endocrine sensitivity biomarkers in ER+ BC, and Ki67 is one potential marker, with a well-defined predictive role in a neoadjuvant setting[7]. Among the first prospective trials, IMPACT and the P024 trials were the first studies to demonstrate that pre-operative Ki67 and its change after 2-4 weeks of pre-operative ET were associated with improved long-term outcomes. These trials endorsed that Ki67 was a promising biomarker to be further investigated[8,9]. Furthermore, these trials demonstrated that Ki67 after ET was associated with higher prognostic accuracy than the baseline Ki67 expression in this population. The establishment of Ki67 as an intermediate marker of treatment sensitivity and long-term outcome with ET provided the opportunity for new trial designs with Ki67 as the primary endpoint[10]. The PeriOperative Endocrine Therapy for Individualizing Care (POETIC) trial randomized 4000 ER+ operable BC patients to 2 weeks of pre-operative treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor (POAI) or no presurgical treatment[11]. By analyzing paired Ki67 values (pre-operative and perioperative Ki67), this trial provided a unique opportunity for a detailed study of the determinants of response and resistance to ET as well as for testing the role of pre-operative therapy for improved biomarker-based estimates of prognosis. Patients with low paired Ki67 had a lower risk of recurrent disease but patients with Ki67 > 10% in the surgical specimen had the worst prognosis. Although this study did not show a difference in oncological outcomes with short course ET, the authors concluded that the kinetics of Ki67 after short course POAI may identify prognostic subgroups, and provide an early indication of endocrine sensitivity or resistance and thus assist in guiding adjuvant treatment decisions[11]. Dowsett et al. also showed that a low-priced biomarker assay using Ki67 after short-term pre-operative ET had improved predictive power for BC prognosis[12]. Ki67 levels after pre-operative treatment were significantly lower than the Ki67 baseline levels[13,14]. However, if Ki67 after short-term ET can be predictive of prognosis as precisely as genomic signatures can it still unknown[14].

The short-term presurgical ET strategy is a window-of-opportunity scenario, to gain information on tumor response early in the course of treatment[15,16]. Future studies correlating clinical response to

neoadjuvant therapy with changes in tumor biomarkers and gene expression may ultimately prove useful to tailor therapy for individual patients and to gain a better understanding of the biology of ER+ BC[17].

The present study aimed to determine the proportion of patients with Ki67 < 10% in the surgical specimen after short-term presurgical ET and to validate these results in the Portuguese population.

Materials and methods

Study design

This prospective study was conducted in two Portuguese institutions, Hospital Beatriz Ângelo in Loures and Hospital da Luz in Lisboa. After discussion in the multidisciplinary tumor board, post-menopausal women with ER+ early breast cancer (EBC) proposed for up-front surgery were eligible and included in the study, after providing written informed consent. A minimum breast tumor size of 10 mm was required to minimize the unlikely possibility of compromising intraoperative identification with tumor downsizing after the 2 weeks of POAI.

The primary endpoint was the proportion of patients that had Ki67 value < 10% after a short course of ET (14 days) with aromatase inhibitor (AI) in the pre-operative setting. The Ki67 cutoff value of 10% was considered according to the methodology of the International Ki67 in BC Working Group[12], and to ensure consistency with other trials[11,13].

To simplify the exploratory analysis, and based on the POETIC trial design, Ki67 scores ($Ki67_B$ – baseline Ki67 in the diagnostic biopsy and $Ki67_{surg}$ – Ki67 in the surgical specimen collected 2 weeks after POAI) were dichotomized, and patients divided into four groups as follows: low-low ($Ki67_B$ and $Ki67_{surg}$ < 10%); high-low ($Ki67_B$ ≥ 10% and $Ki67_{surg}$ < 10%); high-high ($Ki67_B$ and $Ki67_{surg}$ > 10%); and low-high ($Ki67_B$ < 10% and $Ki67_{surg}$ ≥ 10%)[11].

Other secondary endpoints were as follows: 1) the proportion of patients who had a Ki67 value reduction between $Ki67_B$ and Ki67surg, regardless of the range; 2) the proportion of patients who had a Ki67 value increase between $Ki67_B$ and Ki67surg, regardless of the range; 3) the comparison between the median values of $Ki67_B$ and $Ki67_{surg}$; and 4) relapse-free survival (RFS) according to the values of $Ki67_B$ and $Ki67_{surg.}$

RFS was defined as the time from the beginning of the short course pre-operative ET until local, regional, or distant tumor recurrence or death from any cause.

Patients

Patients with ER+ EBC who were proposed for up-front surgery were screened between November 2022 and November 2023.

Inclusion criteria were as follows: 1) age ≥ 18 years; 2) post-menopausal woman (≥ 50 years amenorrhoeic for more than 12 months, with bilateral oophorectomy, or who had been on hormone replacement therapy within the previous 12 months, and with follicle-stimulating hormone concentrations in the post-menopausal range if < 55 years age)[11]; 3) histologically documented estrogen receptor-positive or progesterone receptor-positive (≥ 1% of positive cells, by immunohistochemistry [IHC] stain), HER2-positive or HER2-negative (cases with 0 or 1 positive IHC staining for HER2 or with a HER2 gene copy number < 2.0 by fluorescent *in situ* hybridization [FISH] analysis were considered HER2 negative)[18], operable primary BC (ultrasound required size of at least 10 mm); 4) no evidence of metastatic disease according to local guidelines; 5) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0-2; and 6) ability to understand and comply with ET.

Men, women who were pregnant or breastfeeding, who were non-candidate for up-front surgery, who had bilateral disease, and/or who were treated with ET or chemotherapy in the last 12 months were excluded from the study. Concurrent use of hormone replacement therapy or any other estrogen-containing medication (within 4 weeks of inclusion), treatment with investigational drug within 4 weeks of inclusion[11], or history of invasive malignancy diagnosed within the previous 5 years were other exclusion criteria.

Procedures

All enrolled patients started POAI treatment. POAI consisted of a non-steroidal AI in standard dosage (oral letrozole 2.5 mg/day or oral anastrozole 1 mg/day); the choice of agent was according to local clinical practice preference. Before enrollment, all patients had surgery scheduled for around 2 weeks (minimum 14 days). POAI should start directly after enrollment allowing the duration of treatment before surgery to be as close as possible to 14 days. If surgery was delayed, POAI duration could be extended for a maximum of 28 days. Treatment was discontinued on the day of the surgery or when completing 28 days (in case of surgery delay). All adjuvant therapy, laboratory investigations, and disease staging were performed according to the standard-of-care local practice (ESMO guidelines[19]) and

after tumor board discussion. All patients had pretreatment mammography and breast ultrasound according to local practice. Nuclear magnetic imaging was optional. There was no specific safety endpoint. No data on adverse event were collected as the safety profiles of the chosen AI are well established. Participants were able to withdraw from the study at any time for any reason.

Formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples were required before enrollment (baseline biopsy) and at surgery (surgical specimen)[11]. Baseline samples could be a core-cut diagnostic biopsy or sections from the diagnostic sample. At surgery, samples could be either core biopsies or sections cut from the routine excision.

Tissue samples were processed, stored, and analyzed for Ki67 staining in each center. Ki67 was analyzed with IHC and was estimated as the percentage of cancer cells staining positive. Scoring was according to methodology described by the International Ki67 in BC Working Group[12].

Data collection

Data were collected by the authors from the hospital's electronic medical records and during a patient's enrollment visit.

Collected demographic and clinical variables were as follows: age at diagnosis; ECOG PS at diagnosis (0,1); date of diagnosis of BC; clinical TNM stage (according to the *American Joint Committee on Cancer* [AJCC] 8th edition); date of start of POAI; date of surgery; date of relapse; site of relapse; date of death; and last follow-up.

Collected pathologic variables were as follows: histological subtype; *World Health Organization* (WHO) histological grade at baseline; estrogen receptor expression and progesterone receptor expression (% - assessed in local pathology laboratories) at diagnosis; Ki67 expression at baseline (%); Ki67 expression in the surgical specimen (after 2-weeks of POAI); and pathological TNM stage (according to the AJCC 8th edition).

Collected treatment variables were as follows: duration of POAI (days), adjuvant chemotherapy and treatment regimen, Oncotype DX® and corresponding recurrence score (RS), adjuvant radiotherapy, and adjuvant treatment with bisphosphonates.

Ethical considerations

This study was approved by the Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC) of both centers and designed according to Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. Patients provided written informed consent before enrolment. Clinical data were treated with pseudonymization and kept accessible only to the primary investigators.

Statistical analysis

This is a single-arm and prospective cohort study. The primary endpoint was the proportion of tumors with Ki67 < 10% after a short course of pre-operative AI ET, which we estimated to be around 80%[11]. The inclusion of 100 patients would allow a precision (95% confidence interval) on this estimate of ±8%, according to the formula: $p \pm z\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$. Based on that estimation, we plan to include 100 patients.

The statistical analysis included descriptive statistics (absolute and relative frequency, median and ranges (OR) mean and standard deviation), and inferential statistics.

Baseline demographic data, tumor characteristics, adjuvant treatment, and Ki67 measurements are presented as descriptive statistics.

To compare the $Ki67_B$ with $Ki67_{surg}$, a non-parametric Wilcoxon Signed-Rank Test was used. An alpha level of 0.05 was used for this analysis.

This manuscript is the preplanned interim analysis after 1 year of inclusion of patients to evaluate the feasibility of the study. RFS, a secondary endpoint will be presented, after complete patient accrual and a MED follow-up of 5 years.

Analyses were performed using SPSS Statistics® for Windows®, Version 29.0.

Results

Patients

From November 2022 to November 2023, a total of 23 patients fulfilled the study eligibility criteria and were included.

Patients median (MED) age was 67 years (range 50-84), and most of them had a PS ECOG 0 (n = 19, 82.6%) (Table 1). All participants had histologically confirmed ER+ HER2 negative BC, the majority no special type (NST) (n = 17, 73.9%) and grade 2 (n = 19, 82.6%). In the clinical staging, 11 tumors had ≤ 2 cm (47.8%) and another 11 > 2-5 cm (47.8%), all clinically node-negative and without evidence of metastatic disease, (cN0M0).

Table 1. Demographics and tumor characteristics at diagnosis

Variable	Overall population (n = 23)
Age-median (range)	67 (50-84)
ECOG PS, n (%)	
0	19 (82.6)
1	4 (17.4)
Hormone receptor status, n (%)	
Estrogen receptor positive	23 (100)
Progesterone receptor positive	20 (86.9)
Histological subtype, n (%)	
Invasive carcinoma of no special type	17 (73.9)
Invasive lobular carcinoma	4 (17.4)
Mucinous carcinoma	1 (4.4)
Invasive micropapillary carcinoma	1 (4.4)
WHO histological grade, n (%)	
G1	2 (8.8)
G2	19 (82.4)
G3	2 (8.8)
Tumor size, cm, n (%)	
≤ 2	11 (47.8)
> 2-5	11 (47.8)
> 5	1 (4.4)

Table 2. Surgery details and tumor characteristics at surgery

Variable	Overall population (n = 23)
Definitive breast surgery, n (%)	
Mastectomy	6 (26.1)
Breast conserving surgery	17 (73.9)
Axillary surgery, n (%)	
Sentinel lymph node biopsy	19 (82.6)
Axillary lymph node dissection	4 (17.4)
Tumor size, cm, n (%)	
≤ 2	12 (52.2)
> 2-5	11 (47.8)
> 5	-
Nodal status	
N0	14 (60.9)
N1-3	9 (39.1)
Multifocal disease, n (%)	
Yes	5 (21.7)
No	18 (78.3)
Oncotype DX®, n (%)	
Yes	9 (39.1)
No	14 (60.9)
Oncotype DX® recurrence score	
0-25	5 (21.7)
26-100	4 (17.4)

Short course POAI

The MED POAI duration was 15 days (range 14-28). Seventeen patients (73.9%) had breast-conserving surgery, with sentinel lymph node biopsy in 19 (82.6%), and lymph node dissection in 4 patients (17.4%) (Table 2). Regarding pathological nodal status, 14 patients (60.9%) had node-negative disease (pN0), and 9 (39.1%) had node-positive disease. Five patients had multifocal disease. Oncotype DX® was requested in 9 patients (39.1%), 4 with an RS between 26 and 100.

Concerning adjuvant treatments, 8 patients (34.8%) received adjuvant chemotherapy, five received dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide (ddAC) for 4 cycles, followed by weekly paclitaxel for 12 cycles; three received docetaxel and cyclophosphamide for 6 cycles; 18 (78%) received adjuvant radiotherapy and 17 (74%) adjuvant bisphosphonates (Table 3). All patients initiated adjuvant AI.

Table 3. Adjuvant treatment

Variable	Overall population (n = 23)
Adjuvant chemotherapy, n (%)	
Yes	8 (34.8)
No	15 (65.2)
Adjuvant radiotherapy, n (%)	
Yes	18 (78.3)
No	5 (21.7)
Adjuvant bisphosphonates, n (%)	
Yes	17 (73.9)
No	6 (26.1)

K67 response variation

Most patients (n = 22; 95.7%) had a Ki67 ≥ 10% on the initial diagnostic biopsy, with a MED $Ki67_B$ of 25% (2-70%). After POAI, tumor expression of Ki67 values reduced in 21 (91%) patients with no change, in the remaining 2 (9%) patients. There were no cases of increase in the $Ki67_{surg}$ value.

A Wilcoxon signed-rank test showed that POAI treatment elicited a statistically significant change between $Ki67_B$ and $Ki67_{surg}$ values, ($Z = -4.030$, $p < 0.001$).

The MED $Ki67_{surg}$ was 10% (1-40%) and the MED Ki67 variation was 13.0% (0-40%). Ten of the 23 (43.5%) tumors had $Ki67_{surg} < 10\%$ after a short course of POAI.

In an exploratory analysis, where Ki67 scores were dichotomized according to the POETIC trial criteria (8),

Table 4. Ki67 variation on POAI

Ki67 variation		n (%)	MED $Ki67_B$ (%)	MED $Ki67_{surg}$ (%)	MED Δ Ki67 (%)
$Ki67_B \geq 10\%$ (High) n = 22 patients	$Ki67_{surg} \geq 10\%$ (High)	13 (56.5%)	30.0% (10;70)	20.0% (10;40)	13.0% (0;40)
	$Ki67_{surg} < 10\%$ (Low)	9 (39.1%)	20.0% (10;25)	5.0% (2;5)	14.0% (5;20)
$Ki67_B < 10\%$ (Low) n = 1 patient	$Ki67_{surg} \geq 10\%$ (High)	0	-	-	-
	$Ki67_{surg} < 10\%$ (Low)	1 (4.3%)	2.0%	1.0%	1.0%
Total		23 (100%)	25.0%	10.0%	13.0%

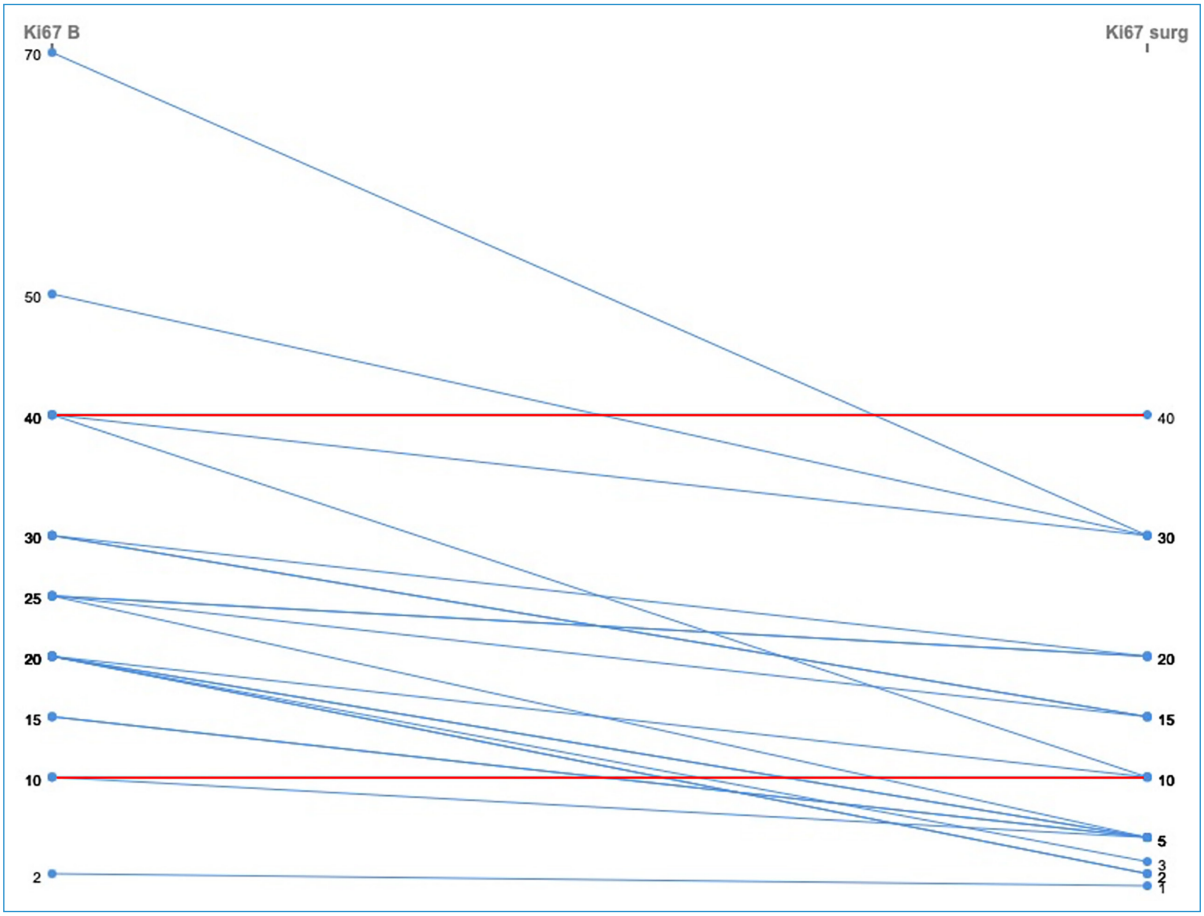


Figure 1. Tumor Ki67 variation dynamics on POAI.

most patients (n = 13, 56.5%) were classified in the high-high category ($Ki67_B$ and $Ki67_{surg} > 10\%$), and 9 in the high-low category ($Ki67_B \geq 10\%$ and $Ki67_{surg} < 10\%$) (Table 4 and Fig. 1). Only one patient fit in the low-low category ($Ki67_B$ and $Ki67_{surg} < 10\%$).

RFS

At the time of the database lock (November 30, 2023), the MED follow-up was only 6 months and no patient experienced disease recurrence or death.

Discussion

The identification of biomarkers with prognostic and/or predictive capacity is a major objective of clinical cancer care. Such biomarkers have the potential to increase treatment in patients who need more treatment and reduce it in those who need less. Published data support the role of tumor Ki67 response to a 14 day-course of POAI as a good prognosis factor. In this study, we evaluated the proportion of patients with Ki67 < 10% after 14 days of POAI, in patients with ER+ EBC eligible for up-front surgery.

After a median of 16 days of POAI, Ki67 expression decreased significantly, with 91% of patients having a reduction of Ki67 value. In the analyzed population, 10 of 23 patients had Ki67 < 10% on the surgical specimen. This proportion was lower than in the POETIC trial (76%), even though all patients took letrozole up to the day of surgery, even if it meant taking the AI for more than the predicted 14 days from patient inclusion (median days on letrozole 16, range 14-28). Although the clinical characteristics of the population were similar to that of the POAI arm of the POETIC trial, the pathologic features of the diagnostic biopsy suggest that the population included in this cohort might have biologically more aggressive disease, with MED $Ki67_B$ of 25.0% (vs. 15.2% on the POAI arm of the POETIC trial)[11]. Supporting this interpretation, is the fact that 8 patients (35%) were treated with adjuvant chemotherapy, four of them with an Oncotype DX® RS > 26.

While a therapeutic benefit of 14 days of POAI was unexpected, it is reassuring that there were no reported compliance issues, confirming that this is an easily accessible and safe treatment and prognostication approach.

The documentation that Ki67 response to POAI has prognostic value, supports the design of a clinical trial using Ki67 response as a decision tool for treatment tailoring.

A mean overall Ki67 reduction of 13% was observed, similar to that reported by POETIC trial investigators (12% in the POAI arm). The comparison between MED $Ki67_B$ and MED $Ki67_{surg}$ was statistically significant ($p < 0.001$), validating that 2 weeks of POAI may be enough to induce dynamic changes in tumor Ki67, as previously reported[11-13].

Some limitations must be considered in the interpretation of the reported results. First, this is an interim analysis, with a small sample size and short follow-up. We must wait for the final results of patient accrual and survival data to analyze more robust data. Another potential limitation could be the reported variability in interobserver evaluation of Ki67 expression. Furthermore, the tumor samples collected by core needle biopsy at diagnosis and during surgery could vary due to tumor heterogeneity[10]. Nevertheless, our findings are consistent with Ki67 expression changes after short-term ET reported in other studies[11-13].

Recent studies focused on the correlation between Ki67 and prognostic genomic assays with mixed results. Patel et al. failed to document such a correlation, especially in the low-intermediate Ki67 range[14]. Concerning the POAI, a small Japanese study that aimed to test if Ki67 after 2 weeks of ET predicted a similar number of patients with favorable prognosis as genomic markers showed that $Ki67_{surg}$ may have distinct predictive power compared to $Ki67_B$, suggesting that it might be used as a reliable substitute for genomic testing[20].

Conclusion

POAI is an area of research interest. In our study, short-term pre-operative ET induced meaningful dynamic changes in the Ki67 expression. This is an interim analysis with immature data. We will continue to enroll patients up to the planned sample size and follow-up to be able to evaluate the impact of Ki67 variation with POAI as a predictor of RFS. This study endorsed that POAI is a practical and inexpensive intervention with potential to modify clinical practice due to its prognostic value.

Authors' contributions

Conception or design of study: D.N. da Silva, J.A. Albuquerque, P.S. Simões, J.G. Godinho, A.I. Belo, A.C. Catarino, J.L. Passos Coelho, and J.A. Teixeira.

Research: D.N. da Silva, J.A. Albuquerque, P.S. Simões, J.G. Godinho, A.I. Belo, A.C. Catarino, J.L. Passos Coelho, and J.A. Teixeira.

Collection and/or assembly of data: D.N. da Silva, J.A. Albuquerque, C.B. Baptista, R.B. Bizarro, J.C. Correia, M.M. Machete, P.S. Simões, M.C. Casa-Nova, C.P. Pulido, F.B. Branco, M.N. Nave, J.G. Godinho, L.L. Leal-Costa, A.I. Belo, A.C. Catarino, S.S. Silva, P.V. Viana Lopes, A.N. Nobre Pinto, R.O. Oom, F.I. Igreja, J.L. Leal Faria, S.V. Valadares, P.S. Sereno, J.L. Passos Coelho, and J.A. Teixeira.

Data analysis and interpretation: D.N. da Silva, J.A. Albuquerque, C.B. Baptista, R.B. Bizarro, J.C. Correia, M.M. Machete, P.S. Simões, M.C. Casa-Nova, C.P. Pulido, F.B. Branco, M.N. Nave, J.G. Godinho, L.L.

Leal-Costa, A.I. Belo, A.C. Catarino, S.S. Silva, P.V. Viana Lopes, A.N. Nobre Pinto, R.O. Oom, F.I. Igreja, J.L. Leal Faria, S.V. Valadares, P.S. Sereno, J.L. Passos Coelho, and J.A. Teixeira.

Manuscript writing: D.N. da Silva, J.A. Albuquerque, C.B. Baptista, R.B. Bizarro, J.C. Correia, M.M. Machete, P.S. Simões, M.C. Casa-Nova, C.P. Pulido, F.B. Branco, M.N. Nave, J.G. Godinho, L.L. Leal-Costa, A.I. Belo, A.C. Catarino, S.S. Silva, P.V. Viana Lopes, A.N. Nobre Pinto, R.O. Oom, F.I. Igreja, J.L. Leal Faria, S.V. Valadares, P.S. Sereno, J.L. Passos Coelho, and J.A. Teixeira.

Funding

This study was not supported by any specific grant from funding agencies, public or private.

Conflicts of interest

J.G. Godinho: Pfizer, Janssen, Grunenthal, Novartis (H), Leo Pharma (H; RF); M.C. Casa-Nova: Novartis, Daiichi-Sankyo, Roche, AZ (RF); Roche, Pfizer, Novartis, GSK, PharmaMar, Merk (C/A; SAB); MSD, AZ, GSK, Daiichi Sankyo, Novartis (H); J.L. Passos-Coelho: (C/A) for Novartis and other pharmaceutical companies; The other authors indicated no potential conflicts of interest. (C/A) Consulting/advisory relationship; (RF) Research funding; (E) Employment; (ET) Expert testimony; (H) Honoraria received; (OI) Ownership interests; (IP) Intellectual property rights/inventor/patent holder; (SAB) Scientific advisory board.

Ethical disclosures

This study was approved by the Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC) of both centers and designed according to Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. Patients provided written informed consent before enrolment. Clinical data were treated with pseudonymization and kept accessible only to the primary investigators.

The protocol of this study was presented in "1° Congresso de Investigação Luz Saúde" – May, 2022 in Lisbon, Portugal.

The results of this study were presented in "21º Congresso Nacional de Oncologia" – November, 2024 in Coimbra, Portugal.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
2. Available from: https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en
3. Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12:381-94.
4. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72:524-41.
5. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017;389:1134-50.
6. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:494-506.
7. Martins-Branco D, Nader-Marta G, Molinelli C, Ameye L, Paesmans M, Ignatiadis M, et al. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2023;194:113358.
8. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005;1:5108-16.
9. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105:33-43.
10. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1380-8.
11. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:1443-54.
12. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99:167-70.
13. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. Clin Cancer Res. 2005;11:951s-8.
14. Iwamoto T, Katagiri T, Niikura N, Miyoshi Y, Kochi M, Nogami T, et al. Immunohistochemical Ki67 after short-term hormone therapy identifies low-risk breast cancers as reliably as genomic markers. Oncotarget. 2017;8:26122-8.
15. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Proliferation and apoptosis as markers of benefit in neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer. Clin Cancer Res. 2006;12:1024s-30.
16. Dowsett M, Smith I, Robertson J, Robison L, Pinhel I, Johnson L, et al. Endocrine therapy, new biologicals, and new study designs for presurgical studies in breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2011;2011:120-3.
17. Nitz U, Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Kuemmel S, Baehner FL, et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920973130.
18. Leung SC, Nielsen TO, Zabaglo L, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration. NPJ Breast Cancer. 2016;2:16014.
19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-220.
20. Patel R, Hovstadius M, Kier MW, Moshier EL, Zimmerman BS, Cascetta K, et al. Correlation of the ki67 working group prognostic risk categories with the oncotype DX recurrence score in early breast cancer. Cancer. 2022;128:3602-9.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

REVIEW ARTICLE

Cancro em comorbilidade com doença mental grave: desigualdades nos cuidados de saúde e prognóstico

Cancer in comorbidity with severe mental illness: inequalities in healthcare and prognosis

Catarina Marques Oliveira[1]*, Catarina Portela[1], Marta Gonçalves[1], Ana Dias Amaral[2]

[1]Unidade Local de Saúde de Santo António, Hospital Magalhães Lemos; [2]Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil. Porto, Portugal

Resumo

Desde o início do século XX, diversos autores observaram que indivíduos com doença mental grave (DMG) apresentam maior incidência de doenças físicas e mortalidade precoce em comparação com a população geral. A esperança média de vida é reduzida em 10 a 30 anos, sendo as principais causas de morte as doenças cardiovasculares, oncológicas e respiratórias. Fatores como estilos de vida pouco saudáveis, dificuldades socioeconómicas, mecanismos neurobiológicos da doença e efeitos adversos dos psicofármacos contribuem para esse cenário. Também são conhecidas as limitações no acesso aos cuidados de saúde e na prestação de cuidados básicos adequados. Este estudo visa avaliar as desigualdades nos cuidados oncológicos em indivíduos com DMG, por meio de revisão bibliográfica na base de dados PubMed. A literatura revela taxas reduzidas de rastreio, diagnósticos tardios e apresentação da doença oncológica em fases mais avançadas. Estilos de vida prejudiciais, baixa adesão ao tratamento, dificuldades de comunicação com os profissionais de saúde, comorbilidades médicas e interações medicamentosas são fatores importantes. Esses pacientes têm menor probabilidade de receber tratamento adequado ao estadio da doença e acesso tardio a cuidados paliativos. O fenómeno de "overshadowing" (atribuição errada de sintomas físicos à doença mental) e o estigma associado à doença mental agravam essas desigualdades. Apesar do consenso sobre essas disparidades, ainda há poucos estudos sobre intervenções eficazes. Melhor articulação entre especialidades médicas e psiquiatria, formação em saúde mental, redução do estigma e uma abordagem holística podem melhorar significativamente os cuidados oncológicos em pacientes com DMG.

Palavras-chave: *Doença mental grave. Cancro. Desigualdades. Prestação de cuidados. Estigma.*

Abstract

Since the early 20th century, researchers have noted that individuals with severe mental illness (SMI) experience higher rates of physical illness and premature mortality compared to the general population. Life expectancy is reduced by 10 to 30 years, with cardiovascular, neoplastic, and respiratory diseases being the leading causes of death. Contributing factors include unhealthy lifestyles, socioeconomic difficulties, neurobiological aspects of mental illness, and side effects of psychotropic medications. Limited access to healthcare and inadequate basic care are also well documented. This study reviews disparities in cancer care among individuals with SMI compared to the general population, through a literature search on PubMed and analysis of relevant studies. Evidence shows lower cancer screening rates, delayed diagnoses, and more advanced

***Correspondence:**
Catarina Marques Oliveira
E-mail: catarinaoliveira11@hotmail.com

Date of reception: 21-10-2024
Date of acceptance: 17-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000013

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):54-60
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

disease stages at presentation in this population. Contributing factors include harmful lifestyle habits, poor adherence to care, communication barriers, medical comorbidities, and medication interactions. Patients with SMI are less likely to receive appropriate treatment for their cancer stage and often face delayed referral to palliative care. The phenomenon of "diagnostic overshadowing"—misattributing physical symptoms to mental illness—and mental health stigma further aggravate these disparities. Despite consistent recognition of these inequalities, few studies focus on interventions. Enhancing collaboration between psychiatry and other specialties, improving mental health training for healthcare providers, reducing stigma, and adopting a holistic approach to care may help bridge these gaps and improve cancer care outcomes for patients with severe mental illness.

Keywords: *Severe mental illness. Cancer. Disparities. Care delivery. Stigma.*

Introdução

A doença mental grave (DMG) representa uma condição psiquiátrica com impacto substancial na vida quotidiana de um indivíduo, interferindo significativamente no seu funcionamento global[1,2]. Este termo engloba um espectro de perturbações mentais, comportamentais e emocionais, incluindo esquizofrenia e outras perturbações psicóticas, perturbação bipolar e depressão major[1].

Em meados do século XX, Emil Kraepelin observou que indivíduos com DMG apresentavam taxas de mortalidade superiores à média da população geral[1,3]. Estudos contemporâneos confirmam essa observação, demonstrando maior prevalência de doenças médicas crónicas e consequente mortalidade prematura[4,5]. As principais causas de morte são doenças cardiovasculares, oncológicas e respiratórias[1,5,6].

Anteriormente, o suicídio era considerado uma causa predominante de morte neste grupo. Contudo, medidas eficazes de prevenção reduziram a mortalidade por suicídio em cerca de 40%, sendo hoje responsável por apenas 13,5% das mortes em pessoas com DMG[1,6].

Atualmente, constata-se uma disparidade significativa no acesso e na qualidade dos cuidados de saúde prestados a indivíduos com DMG. Tal desigualdade deve-se tanto às limitações funcionais da própria doença como ao persistente estigma e discriminação social[1]. Essas desigualdades resultam frequentemente em subdiagnóstico e subtratamento de doenças somáticas: estima-se que 35% dos adultos com DMG tenham uma condição somática não diagnosticada, apresentando uma taxa de mortalidade por causas desconhecidas 13 vezes superior à da população geral[4,7].

Outro fator relevante é o acesso predominantemente restrito aos serviços de saúde mental, com pouca integração nos cuidados de saúde primários[1,7].

Os estudos demonstram consistentemente que estes doentes têm uma esperança média de vida reduzida entre 10 a 30 anos[8]. Esta diferença não só persiste, como tem vindo a agravar-se nas últimas décadas[9]. Bramberg et al. sugerem que os avanços da medicina que aumentaram a longevidade na população geral não se verificaram da mesma forma entre pessoas com DMG. Destacam ainda que a mortalidade entre pessoas com esquizofrenia se mantém inalterada há 30 anos, sobretudo por causas cardiovasculares e oncológicas[10].

Vários fatores contribuem para este pior prognóstico: estilos de vida pouco saudáveis, dificuldades económicas, pobreza, mecanismos neurobiológicos da doença e os efeitos adversos dos psicofármacos[11]. Por outro lado, os serviços de saúde enfrentam dificuldades em adaptar-se às necessidades desta população, com falhas na comunicação entre especialidades médicas e a psiquiatria, comprometendo a prestação de cuidados básicos recomendados[11,12].

Este estudo tem como objetivo rever a literatura disponível sobre a especificidade da doença oncológica em indivíduos com DMG, bem como as desigualdades no acesso a cuidados de saúde, programas de rastreio, tratamento e cuidados de fim de vida. Além disso, são exploradas possíveis intervenções com potencial impacto positivo neste contexto.

Metodologia

Na metodologia deste estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a base de dados PubMed. A pesquisa foi conduzida com termos relevantes relacionados às particularidades da doença oncológica em pessoas com DMG, bem como às disparidades no acesso a programas de rastreio e tratamento. Foram incluídos artigos focados em estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão foi conduzida de forma abrangente, com o objetivo de oferecer uma análise detalhada da literatura disponível sobre o tema. Os resultados foram analisados e discutidos para fornecer insights relevantes e contribuir para a compreensão das questões abordadas neste estudo.

Discussão

Doença oncológica na doença mental grave

No que concerne especificamente à doença oncológica, é consensual que doentes com DMG enfrentam atrasos na avaliação por parte dos cuidados de saúde primários, menores taxas de avaliação diagnóstica e, consequentemente, um diagnóstico mais tardio muitas vezes associado a uma maior taxa de doença metastática à apresentação[12,13]. Além disso, estudos sugerem que o estádio da doença parece ter pouco impacto na mortalidade por cancro nestes doentes, indicando que esta resulta principalmente do acesso deficitário a cuidados de saúde de qualidade e a intervenções especializadas para o tratamento destas doenças[1,14].

Além disso, é importante destacar os comportamentos que aumentam o risco de cancro nestes pacientes, como o abuso de substâncias, tabagismo, má nutrição, entre outros[11,12].

Sabe-se que estes indivíduos apresentam taxas mais elevadas de mortalidade associadas ao cancro, abrangendo todos os tipos de neoplasias, especialmente o cancro do pulmão no sexo masculino e o cancro da mama e colorretal no sexo feminino[12]. Segundo Cunningham et al.[13], doentes com Esquizofrenia, Perturbação Esquizoafetiva ou outras doenças psicóticas e Perturbação Bipolar têm três vezes mais probabilidade de morrer de cancro. Estudos indicam um aumento de 50% nas taxas de mortalidade para estes indivíduos, com uma proporção mais elevada de mortes em idades mais jovens[11,12].

Quanto à incidência de doença oncológica em indivíduos com DMG, os estudos revelam resultados contraditórios. Alguns sugerem um aumento da incidência de certos tipos de cancro nestes doentes, particularmente o cancro do pulmão e da mama[1,12].

Outros estudos sugerem que a incidência de cancro parece ser semelhante à da população em geral entre os indivíduos com DMG[15]. No entanto, existem vários fatores confundidores que dificultam a interpretação desses resultados, incluindo os estilos de vida associados à DMG e a menor esperança média de vida destes pacientes. É importante considerar que estes, muitas vezes, não alcançam idades mais avançadas, onde o cancro é mais frequentemente diagnosticado na população em geral[1,15]. Estes fatores podem influenciar a deteção e o diagnóstico de doença oncológica em pessoas com DMG, resultando numa possível subestimação da verdadeira incidência da doença neste grupo populacional.

Há literatura que sugere que a incidência de cancro parece ser inferior à da população em geral entre os homens com DMG, ao contrário do que se verifica com o sexo feminino[15]. Esta disparidade pode ser atribuída ao facto de os homens com DMG tenderem a evitar mais o contacto com os cuidados de saúde, o que pode resultar num subdiagnóstico. Além disso, o cancro da mama parece ser mais prevalente nas mulheres com DMG, o que pode justificar a elevada taxa global de cancro no sexo feminino deste grupo populacional[15]. Anteriormente, acreditava-se que esse aumento se devia ao uso de antipsicóticos; no entanto, atualmente, defende-se que a maior incidência de cancro da mama nas mulheres com DMG está essencialmente associada a fatores como baixa paridade, obesidade, uso/abuso de substâncias e tabagismo, sendo que os antipsicóticos parecem exercer um efeito protetor[15].

As mudanças hormonais induzidas pelos psicofármacos, fatores genéticos e/ou familiares (como o gene supressor tumoral p53, angiogénese, mecanismos de reparação do DNA, entre outros), também influenciam estes resultados. No que diz respeito especificamente à prevalência, esta parece ser semelhante à da população em geral[15].

Desigualdades no acesso ao rastreio da doença oncológica

Existe uma significativa disparidade no acesso aos rastreios de doença oncológica entre os indivíduos com DMG e a população em geral. Por um lado, observa-se uma tendência dos profissionais de saúde para desvalorizarem as queixas destes pacientes, enquanto, por outro lado, enfrentam-se as diversas complexidades inerentes a um doente com patologia psiquiátrica[11,16].

As comorbilidades médicas, possíveis interações medicamentosas, limitações nos mecanismos de coping, dificuldades na adesão ao rastreio e tratamento e um *delay* na procura de ajuda são fatores que contribuem para estas desigualdades. Além disso, os próprios sintomas da doença mental, como apatia, isolamento, alterações do pensamento ou da sensoperceção, falta de suporte sociofamiliar, incapacidade de tomada de decisão e dificuldades económicas, podem constituir obstáculos ao rastreio, deteção precoce e adesão ao tratamento[16,17].

Chochinov et al. mencionam que os doentes com esquizofrenia têm menos probabilidade de serem vistos por outras especialidades médicas que não a psiquiatria, sendo esta última a única prestadora de cuidados[12].

A literatura demonstra que o estigma associado à DMG, ainda muito presente na atualidade, é superior ao associado à doença oncológica. Assim, uma doença oncológica é mais bem aceite que uma

depressão. Este fator tem um impacto negativo na prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro nesta população[12,17].

Estudos demonstram de forma consistente que as taxas de acesso aos rastreios oncológicos são inferiores à média da população em geral, sendo influenciadas por diversos fatores relacionados tanto com o doente quanto com o sistema de saúde[16,17]. Além disso, observa-se uma redução das taxas de adesão aos programas de rastreio em cerca de 25% nesta população[17].

Por um lado, os indivíduos com DMG frequentemente evitam os cuidados de saúde e apresentam um atraso na procura de ajuda, minimizando ou não interpretando adequadamente os sintomas que experienciam. Por outro lado, essa minimização dos sintomas também é observada por parte dos profissionais de saúde, evidenciando uma tendência à segregação entre sintomatologia psiquiátrica e física, com uma falha constante na integração do paciente como um todo[12]. Além disso, os profissionais de saúde enfrentam grandes dificuldades na comunicação com estes pacientes, demonstrando falta de confiança, atitudes negativas em relação às pessoas com DMG ou receios de um comportamento violento, o que compromete a avaliação e interpretação das queixas e, consequentemente, a investigação diagnóstica[12,17].

Acrescenta-se que os pacientes com DMG enfrentam uma série de outros fatores que dificultam o acesso aos programas de rastreio, incluindo hospitalizações ou institucionalizações frequentes, falta de adesão ao médico de medicina geral e familiar, dificuldades na adaptação à complexidade de alguns programas de rastreio, falhas na comunicação, dificuldades de acesso ao transporte ou acessibilidade, falta de suporte sociofamiliar, baixo nível socioeconómico e baixa escolaridade[15,17].

Um dos fatores significativos que contribui para a desigualdade no acesso ao rastreio oncológico é o fenómeno do *"overshadowing"* (obscurecimento do diagnóstico). Isto ocorre quando os sintomas físicos ou comportamentais são erradamente atribuídos à doença mental[13,18]. Este obstáculo importante, que afeta negativamente a investigação diagnóstica, é frequentemente observado nos serviços de urgência, resultando numa colheita da história clínica inadequada, aumento do preconceito e receio por parte dos clínicos em relação aos pacientes com doença mental[13]. Além disso, a falta de articulação com os profissionais de saúde mental prejudica uma orientação adequada e uma avaliação correta do paciente[16,17].

Independentemente das causas subjacentes, baixas taxas de rastreio de doenças oncológicas e/ou somáticas em geral são uma característica observada em pessoas com DMG. Estes doentes recebem significativamente menos rastreios de cancro do que a população em geral, o que está associado a um diagnóstico mais tardio, maior taxa de doença metastática à apresentação e a um tratamento menos eficaz, resultando inevitavelmente num aumento da mortalidade[17].

Desigualdades no tratamento da doença oncológica

Assim como ocorre com os programas de rastreio, a literatura revela desigualdades no acesso ao tratamento recomendado, o que resulta num aumento significativo da mortalidade. Neste contexto, destaca-se o papel do estigma associado à DMG, que compromete e influencia a gestão da doença oncológica[15].

Como já mencionado anteriormente, os pacientes com DMG enfrentam diversas complexidades que podem dificultar o manuseamento do tratamento. Isso inclui a gestão das comorbilidades médicas, interações medicamentosas e dificuldades de comunicação médico-doente. Além disso, são observadas baixas taxas de adesão ao tratamento, sendo que o diagnóstico de psicose está associado a taxas mais baixas de cumprimento das orientações médicas do que outros diagnósticos psiquiátricos, à exceção da demência[15]. Também são relevantes o comprometimento dos mecanismos de *coping* para lidar com tratamentos e respetivos efeitos secundários, as características próprias da doença mental, possíveis descompensações agudas ou sintomatologia residual, comprometimento cognitivo e dúvidas quanto à capacidade de tomada de decisão, além da parca retaguarda sociofamiliar[15,17].

Dentro das interações farmacológicas, destacam-se as interações farmacodinâmicas entre a quimioterapia citotóxica, associada à mielossupressão, e psicofármacos que podem causar agranulocitose, como é o caso da clozapina, carbamazepina e, em menor frequência, da mianserina e mirtazapina. Além disso, é importante considerar o potencial de prolongamento do intervalo QT e taquicardias ventriculares com a associação a antipsicóticos ou antidepressivos tricíclicos[16].

Outras interações relevantes são as farmacocinéticas, onde diversos psicofármacos interferem no metabolismo de agentes como tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel e ciclofosfamida, através do citocromo P450 (CYP3A4). Portanto, fármacos que inibem o metabolismo da quimioterapia ou hormonoterapia podem aumentar os seus efeitos e os seus efeitos adversos, como é o caso da clomipramina, duloxetina, paroxetina

e fluoxetina. Por outro lado, fármacos que aumentam o metabolismo podem resultar em menor concentração e eficácia, sendo exemplos o ácido valpróico, carbamazepina e oxcarbazepina[16].

São diversos os estudos que têm evidenciado disparidades no acesso ao tratamento entre pessoas com DMG e a população em geral.

Baillargeon et al.[19] abordou o impacto da doença mental e do cancro colorretal em idades avançadas, constatando que estes pacientes tinham menor probabilidade de receber tratamento.

Farasatpour et al.[20] relatou que pessoas com cancro da mama e esquizofrenia enfrentam atrasos no diagnóstico, com um número significativo de pacientes a não receberem a cirurgia indicada.

Wieghardl et al.[21] demonstrou disparidades no tratamento cirúrgico do cancro colorretal em pacientes com DMG, com menor probabilidade destes receberem cirurgia conservadora do esfíncter.

Irwin et al.[22], que estudou pacientes com cancro da mama e esquizofrenia, concluiu que 20% dos pacientes não receberam tratamento adequado para o estádio da doença, tendo também duas vezes mais probabilidade de mastectomia radical e menor probabilidade de receber quimioterapia e radioterapia[11].

Dalton et al.[23] observou que indivíduos com cancro da mama e esquizofrenia ou perturbações relacionadas eram menos propensos a receber tratamentos recomendados pelas *guidelines*, mais propensos a cirurgias não conservadoras da mama e mastectomia radical, e menos propensos a receber quimioterapia isolada ou combinada com hormonoterapia[13].

Por fim, Fond et al.[24] constatou que pacientes com esquizofrenia têm menor probabilidade de receber cuidados de alta intensidade durante o tratamento e menor acesso aos cuidados paliativos[13].

Em resumo, estudos indicam que há um acesso reduzido ao tratamento adequado ao estádio da doença em pessoas com DMG e doença oncológica, em comparação com pessoas sem doença mental. Além disso, destacam uma falha significativa na comunicação médico-doente e entre diferentes especialidades médicas e a psiquiatria, o que contribui para essas disparidades no tratamento[15]. Adicionalmente, os estudos apontam para um grande défice no conhecimento clínico do sistema de saúde, onde os psiquiatras muitas vezes enfrentam dificuldades para orientar e tratar doenças somáticas, e outras especialidades têm um desconhecimento significativo sobre a DMG, dificultando a abordagem e a comunicação com estes pacientes[1,15].

Desigualdades no acesso aos cuidados paliativos e/ou fim de vida

No que diz respeito aos cuidados paliativos ou de fim de vida, estudos indicam que, semelhante ao acesso aos rastreios e tratamento, pessoas com DMG parecem ter menor acesso ou recebem cuidados de qualidade inferior[15].

Spilsbury et al. observaram que pacientes com esquizofrenia têm menor probabilidade de receber cuidados paliativos e, de acordo com McNamara et al., recebem cuidados insuficientes devido às barreiras de acesso mencionadas anteriormente[15].

Fond et al. investigou o impacto da DMG no acesso aos cuidados paliativos, concluindo que pacientes com esquizofrenia e doença oncológica avançada beneficiam menos de cuidados de alta intensidade durante o tratamento e recebem cuidados paliativos mais tardiamente. Além disso, está também descrito na literatura que a referenciação para cuidados paliativos nesta população é significativamente mais tardia[15,24].

Outros estudos também destacam que estes pacientes parecem ter uma maior tolerância à dor, o que, juntamente com dificuldades na expressão das queixas e, por vezes, sintomatologia psiquiátrica ativa, aumenta a complexidade na prestação de cuidados paliativos adequados[15].

De facto, há uma formação limitada dos profissionais de saúde dos cuidados paliativos no que diz respeito à saúde mental e patologia psiquiátrica grave. A avaliação da capacidade de decisão é desafiadora e, não infrequentemente, resulta em falsos julgamentos de incapacidade. A comunicação médico-doente está comprometida, assim como a comunicação entre diferentes especialidades e a psiquiatria. Tal como nos tópicos supracitados, a falta de apoio sociofamiliar parece desempenhar um papel importante nestas desigualdades[15].

Intervenções

Apesar da evidente vulnerabilidade e aumento da mortalidade entre as pessoas com DMG e doença oncológica, ainda há uma lacuna significativa nos estudos sobre intervenções direcionadas a esta população.

É crucial melhorar a deteção precoce e promover a adesão aos programas de rastreio, bem como investir no tratamento e reabilitação atempados. Além disso, é fundamental promover a melhoria da adesão ao tratamento, através de uma comunicação mais eficaz, uma articulação adequada entre os cuidados de saúde

primários e serviços de saúde mental, bem como o envolvimento do suporte familiar e amigos[12,15].

É importante informar os pacientes sobre os diferentes programas de rastreio disponíveis e janela temporal ideal para a sua realização. Esta sensibilização não deve ficar restrita aos cuidados de saúde primários e, considerando que muitas vezes o único profissional de saúde prestador de cuidados ao indivíduo com DMG é o psiquiatra, esta informação e sensibilização pode e deve ser transmitida durante as consultas de psiquiatria.

Além disso, a estabilização da sintomatologia psiquiátrica e avaliação do possível comprometimento cognitivo também são elementos essenciais a serem considerados.

A intervenção comportamental e a promoção de estilos de vida saudáveis também parecem oferecer benefícios significativos, bem como medidas que abordam fatores sociais, económicos e ambientais. A terapia cognitivo-comportamental demonstra potencial para melhorar o prognóstico em pacientes com patologia oncológica e DMG, assim como a terapia de grupo, intervenção familiar e o desenvolvimento de *skills* sociais, embora estas últimas ainda menos estudadas[17].

Além disso, é crucial melhorar a coordenação entre os profissionais de saúde, especialmente entre diferentes especialidades e a psiquiatria, e investir na formação e psicoeducação dos profissionais de saúde sobre saúde mental e a comunicação com estes pacientes. Não menos importante é a batalha contínua para reduzir o estigma associado à doença mental e à psiquiatria. Este é um desafio que tem sido debatido ao longo dos últimos anos, mas que ainda persiste na atualidade, prejudicando a prestação de cuidados a esta população.

Conclusão

A literatura é inequívoca ao identificar défices no acesso aos cuidados de saúde e diagnóstico e desigualdades no tratamento para pacientes com doença oncológica e DMG. É consensual que os serviços de saúde não parecem estar adequadamente preparados para lidar com as especificidades da DMG, havendo uma lacuna entre essas necessidades e os serviços oferecidos. Embora a incidência e prevalência pareçam ser semelhantes, a realidade é que a mortalidade é significativamente maior do que na população em geral.

Dado que o cancro é uma das doenças mais prevalentes a nível global e está associado a significativos problemas psicossociais e consequências psicopatológicas, é imperativo que ocorram mudanças[11,12]. As disparidades no acesso a rastreios, medidas preventivas e medidas promotoras de mudanças de estilo de vida, assim como desigualdades no tratamento adequado e encaminhamento tardio para os cuidados paliativos, têm um impacto negativo no prognóstico destes pacientes.

Além disso, o estigma e o obscurecimento diagnóstico, ainda prevalentes na atualidade, representam dois grandes obstáculos para a prestação de cuidados de qualidade[13,18]. Ambos podem levar a atrasos no diagnóstico e a um desinvestimento no tratamento, comprometendo assim o prognóstico e o bem-estar dos pacientes com DMG e doença oncológica.

É também crucial aprimorar a colaboração entre a psiquiatria e outras especialidades, tais como cirurgia, radioterapia, oncologia e cuidados paliativos.

Como afirmava Hipócrates: “é mais importante conhecer a pessoa que tem a doença do que a doença que a pessoa tem”. Esta abordagem centrada no paciente é essencial para garantir uma prestação de cuidados mais eficaz e holística para os doentes com DMG. Ao compreender plenamente as necessidades e circunstâncias individuais de cada paciente, os profissionais de saúde podem oferecer um cuidado mais compassivo, eficaz e personalizado, promovendo assim melhores resultados de saúde e qualidade de vida.

Financiamento

Não houve financiamento direto, outro suporte financeiro, ou suporte material recebido para este trabalho.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. O estudo não envolve dados pessoais de pacientes nem requer aprovação ética. As diretrizes SAGER não se aplicam.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito

Referências

1. Martins DO, Rodrigues SG, Pinho M, Pereira EG. Doença somática nas pessoas com doença mental grave. Rev Port Psiquiatr Saúde Mental. 2022;8(3):105-113.
2. Druss BG, Chwastiak L, Kern J, Parks JJ, Ward MC, Raney LE. Psychiatry's Role in Improving the Physical Health of Patients With Serious Mental Illness: A Report From the American Psychiatric Association. Psychiatr Serv. 2018;69(3):254-256. doi:10.1176/appi.ps.201700359
3. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502-508.
4. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry. 2011;10(1):52-77.
5. Horvitz-Lennon M, Kilbourne AM, Pincus HA. From silos to bridges: meeting the general health care needs of adults with severe mental illnesses. Health Aff (Millwood). 2006;25(3):659-669. doi:10.1377/hlthaff.25.3.659
6. Jayatilleke N, Hayes RD, Dutta R, Shetty H, Hotopf M, Chang CK, et al. Contributions of specific causes of death to lost life expectancy in severe mental illness. Eur Psychiatry. 2017;43:109-115.
7. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndetei DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. World Psychiatry. 2011;10(2):138-151.
8. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. Schizophr Res. 2013;146(1-3):22-27.
9. Ösby U, Westman J, Hällgren J, Gissler M. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. Eur J Public Health. 2016;26(5):867-871.
10. Björk Brämberg E, Torgerson J, Norman Kjellström A, Welin P, Rusner M. Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. BMC Fam Pract. 2018;19(1):12.
11. Grassi L, Riba MB. Disparities and inequalities in cancer care and outcomes in patients with severe mental illness: Call to action. Psychooncology. 2021;30(12):1997-2001.
12. Grassi L, Riba M. Cancer and severe mental illness: Bi-directional problems and potential solutions. Psychooncology. 2020;29(10):1445-1451.
13. Charlesworth L, Fegan C, Ashmore R. How does severe mental illness impact on cancer outcomes in individuals with severe mental illness and cancer? A scoping review of the literature. J Med Imaging Radiat Sci. 2023;54(2S):S104-S114.
14. Manderbacka K, Arffman M, Suvisaari J, Sund R, Keskimäki I, Wahlbeck K, et al. Effect of stage, comorbidities and treatment on survival among cancer patients with or without mental illness. Br J Psychiatry. 2017;211(5):304-309.
15. González-Rodríguez A, Labad J, Seeman MV. Schizophrenia and cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2020;14(3):232-238.
16. Howard LM, Barley EA, Davies E, Rigg A, Lempp H, Rose D, et al. Cancer diagnosis in people with severe mental illness: practical and ethical issues. Lancet Oncol. 2010;11(8):797-804.
17. Tuschick E, Barker J, Giles EL, Vassilev I, Khanom H, Southby K, et al. Barriers and facilitators for people with severe mental illness accessing cancer screening: A systematic review. Psychooncology. 2024;33(1):e6274.
18. Kisely S, Alotiby MKN, Protani MM, Soole R, Arnautovska U, Siskind D. Breast cancer treatment disparities in patients with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. Psychooncology. 2023;32(5):651-662.
19. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. J Am Geriatr Soc. 2011;59(7):1268-1273.
20. Farasatpour M, Janardhan R, Williams CD, Margenthaler JA, Virgo KS, Johnson FE. Breast cancer in patients with schizophrenia. Am J Surg. 2013;206(5):798-804.
21. Wieghard NE, Hart KD, Herzig DO, Lu KC, Tsikitis VL. Psychiatric Illness is a Disparity in the Surgical Management of Rectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22 Suppl 3:S573-S579.
22. Irwin KE, Park ER, Shin JA, Fields LE, Weissman JS, Adams WG. Predictors of Disruptions in Breast Cancer Care for Individuals with Schizophrenia. Oncologist. 2017;22(11):1374-1382.
23. Dalton SO, Suppli NP, Ewertz M, Kroman N, Grassi L, Johansen C. Impact of schizophrenia and related disorders on mortality from breast cancer: A population-based cohort study in Denmark, 1995–2011. Breast. 2018;40:170-176.
24. Fond G, Salas S, Pauly V, Baumstarck K, Bernard C, Auquier P, et al. End-of-life care among patients with schizophrenia and cancer: a population-based cohort study from the French national hospital database. Lancet Public Health. 2019;4(11):e583-e591.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

REVIEW ARTICLE

Diagnóstico incidental de carcinoma do quisto do canal tireoglosso: o que fazer a seguir?

Incidental diagnosis of thyroglossal duct cyst carcinoma: what to do next?

Diogo Paula[1,2], André Lázaro[1,2,3], José G. Tralhão[1,2,3]*

[1]Serviço de Cirurgia Geral, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal [2]Centro Académico Clínico de Coimbra, Coimbra, Portugal [3]Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) Area of Environment, Genetics and Oncobiology (CIMAGO), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

O cisto do ducto tireoglosso é uma lesão congênita comum do pescoço, representando cerca de 7% das massas cervicais anteriores em adultos. O carcinoma do cisto do ducto tireoglosso é uma patologia rara, observada em apenas 1% de todos os casos. A ocorrência simultânea de carcinoma da glândula tiroide com carcinoma do cisto do ducto tireoglosso é ainda mais incomum. Quando descobertos incidentalmente, esses carcinomas são tratados de forma eficaz com a operação de Sistrunk, desde que a glândula tireoide apresente-se normal na avaliação clínica e de imagem. Apresenta-se o caso clínico de um homem de 60 anos com uma massa cervical indolor, de evolução lenta ao longo de vários anos. A avaliação diagnóstica levantou a hipótese de um cisto do ducto tireoglosso. Foi submetido à operação de Sistrunk, sem intercorrências. O exame histopatológico confirmou carcinoma do cisto do ducto tireoglosso na peça cirúrgica. Após discussão multidisciplinar, decidiu-se pela realização de tiroidectomia total, sendo identificado carcinoma papilar da tiroide de forma síncrona no exame histopatológico.

Palabras-chave: *Cisto do ducto tireoglosso. Carcinoma papilar. Massa cervical. Tiroidectomia total. Operação de Sistrunk. Diagnóstico histopatológico.*

Abstract

The thyroglossal duct cyst is a common congenital neck lesion, accounting for approximately 7% of anterior neck masses in adults. Carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst is rare, observed in only 1% of all cases. The synchronous occurrence of thyroid gland carcinoma alongside thyroglossal duct cyst carcinoma is even rarer. When incidentally discovered, these carcinomas are effectively treated with the Sistrunk procedure, provided the thyroid gland appears normal on clinical and imaging evaluation. We present the clinical case of a 60-year-old man with a painless cervical mass, which had slowly evolved over several years. Diagnostic evaluation suggested a thyroglossal duct cyst. He underwent the Sistrunk procedure without complications. Histopathological examination confirmed carcinoma of the thyroglossal duct cyst in the surgical specimen. Following multidisciplinary discussion, a total thyroidectomy was performed, and synchronous papillary thyroid carcinoma was identified in the histopathological analysis.

Keywords: *Thyroglossal duct cyst. Papillary carcinoma. Cervical mass. Total thyroidectomy. Sistrunk procedure. Histopathological diagnosis.*

Correspondence:
Diogo Paula
E-mail: diogopaula.dp@gmail.com

Date of reception: 28-01-2025
Date of acceptance: 18-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000007

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):61-64
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introdução

O quisto do canal tireoglosso é um quisto congénito comum do pescoço, constituindo cerca de 7% das massas cervicais anteriores em adultos[1]. Pode ocorrer em qualquer ponto ao longo da migração embrionária da tiroide. Geralmente, o canal tireoglosso atrofia e desaparece entre a 7ª e a 10ª semana de desenvolvimento embrionário. Quando não ocorre a completa obliteração do canal, os remanescentes persistentes manifestam-se como quisto do canal tireoglosso[2]. O local mais comum do quisto do canal tireoglosso é inferiormente ao osso hióide. A existência de carcinoma no quisto é uma ocorrência rara, observada em 1% de todos os quistos tireoglossos[3]. O tipo mais comum é o carcinoma papilar variante clássica da tiroide[3]. Outros tipos raros incluem carcinoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma de células escamosas e carcinoma anaplásico[2]. Em cerca de um terço de todos os casos de carcinoma do quisto do canal tireoglosso é identificado carcinoma da tiroide síncrono[4]. A apresentação típica do quisto do canal tireoglosso é massa indolor na linha média do pescoço, associada ou não a sintomas compressivos[2]. A presença de um nódulo firme e aderente aos planos profundos, com crescimento rápido e a presença de adenopatias cervicais, deve levantar a suspeita de carcinoma do quisto do canal tireoglosso, sendo mais comum em mulheres[2]. Tipicamente, aparece entre a 3ª e a 4ª década de vida[3]. A investigação diagnóstica de um carcinoma do canal tireoglosso geralmente implica a combinação de características clínicas, complementadas com características imagiológicas para atingir um diagnóstico definitivo. A ecografia do pescoço é um meio complementar diagnóstico não invasivo que permite avaliá-lo. As características suspeitas incluem um componente sólido hipoecogénico dentro do quisto, calcificações ou aumento da vascularização[3]. A tomografia computorizada (TC) pode demonstrar uma massa com calcificações[3].

Caso clínico

Doente do sexo masculino, com 60 anos, que apresentava uma massa indolor na região anterior do pescoço, móvel durante a deglutição, com anos de evolução. O doente não tinha antecedentes cirúrgicos cervicais, infeções ou história de trauma cervical. Sem outros antecedentes pessoais de relevo. A história familiar era negativa para neoplasias da cabeça e pescoço, bem como de massas cervicais. Ao exame objetivo, identificava-se um nódulo com cerca de 3 cm, palpável na linha média ao nível da cartilagem tiroideia, móvel, não aderente aos planos profundos, sem sinais inflamatórios associados (Fig. 1). A tiroide não era palpável e não eram palpáveis outras adenopatias ou massas cervicais. O restante exame físico era normal.



Figura 1. Massa cervical.

A ecografia cervical revelou uma formação ovoide hipoecogénica de 19 x 18 x 11,8 mm acima da cartilagem tiroideia (Fig. 2) e foram identificadas formações nodulares hipoecogénicas na tiroide, a maior no lobo direito que apresenta 17,2 mm de diâmetro e a maior no lobo esquerdo, 11 mm de diâmetro. Foi realizada citologia aspirativa por agulha fina aos nódulos tiroideus, cujo resultado revelou nódulos hiperplásicos (Bethesda II). A ressonância magnética subsequente destacou uma formação heterogénea de 26 mm com

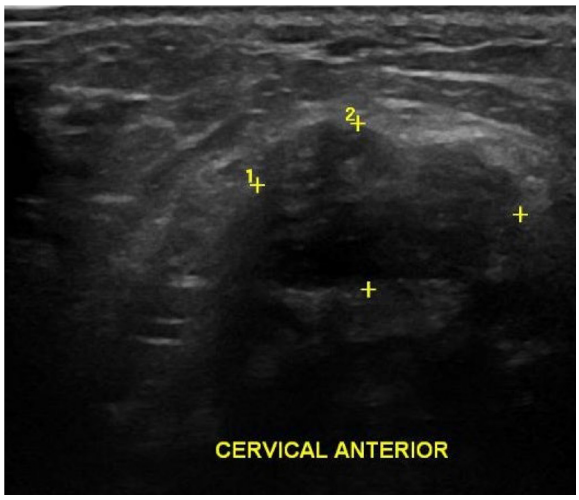


Figura 2. Ecografia cervical anterior.

áreas de conteúdo líquido, localizada anterior e medialmente à cartilagem tiroideia, evidenciando aspeto multiloculado pós-contraste (Fig. 3).

Foi diagnosticado quisto do canal tiroglosso, sendo submetido à operação de Sistrunk sem complicações. O doente teve alta no primeiro dia pós-operatório. A análise histopatológica confirmou um quisto do canal tiroglosso com carcinoma papilar variante clássica, medindo 1 cm. Discutido em reunião multidisciplinar, optou-se por tiroidectomia total, que decorreu sem complicações, tendo tido alta ao 2° dia pós-operatório. O estudo histopatológico da peça de tiroidectomia total identificou um carcinoma papilar da glândula tiroide com 11 mm.

Após estes achados, o doente foi novamente discutido em reunião multidisciplinar, e foi proposta a realização de terapêutica adjuvante com iodo radioativo, que decorreu sem intercorrências.

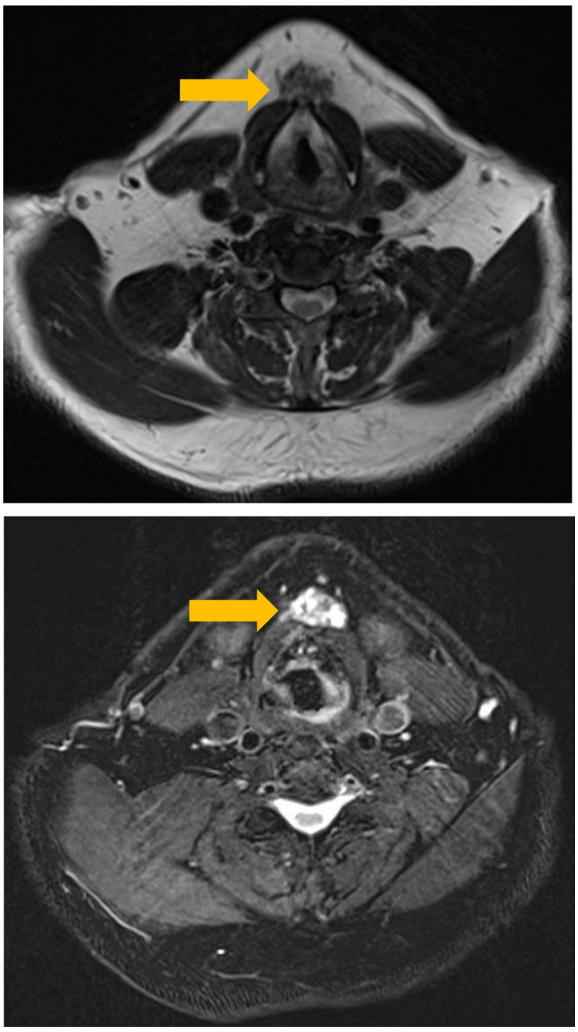


Figura 3. Ressonância magnética do pescoço. Formação heterogénea evidenciando aspecto multiloculado após contraste (setas).

Discussão

O diagnóstico de carcinoma do quisto tiroglosso frequentemente ocorre apenas na análise histopatológica após cirurgia. Embora a biópsia por agulha fina do quisto do canal tiroglosso auxilie em alguns casos, a sua aplicação rotineira é insatisfatória, permitindo o diagnóstico pré-operatório em apenas 20% dos casos[3]. A sensibilidade da biópsia por aspiração com agulha fina tem sido reportada entre 56% e 62%, com um valor preditivo positivo de 69%[3]. A sua sensibilidade reduzida pode ser atribuída à diluição do aspirado pelo conteúdo líquido do quisto. Assim, a biópsia por agulha fina mantém um papel controverso no pré-operatório[3].

A atual compreensão sobre a génese do carcinoma do quisto do canal tiroglosso é que se trata de um tumor de novo em vez de uma metástase de tumor da glândula tiroideia. Tecido tiroideu ectópico tem sido identificado nas paredes do quisto do canal tiroglosso[5]. Aliado a isto, o facto do tecido ectópico não conter células parafoliculares C e de não haver relatos de carcinoma medular da tiroide nos quistos do canal tiroglosso suportam a hipótese de se tratar de um tumor de novo e não uma metástase de tumor tiroideu[5].

Embora a operação de Sistrunk seja considerada a base do tratamento do carcinoma do quisto do canal tiroglosso, devido à raridade da patologia não há consenso sobre o papel da tiroidectomia total nestes doentes. Alguns autores defendem a realização de

tiroidectomia total no mesmo tempo operatório que a operação de Sistrunk em todos os doentes que tenham o diagnóstico de carcinoma do quisto do canal tiroglosso pré-operatoriamente, ou após a operação de Sistrunk, quando o diagnóstico é realizado apenas após avaliação da peça operatória, devido à incidência de neoplasia da tiroide síncrona, que se situa entre 33% a 45%, dependendo das séries avaliadas[1]. No entanto, outros autores apontam que esta incidência é semelhante à incidência do diagnóstico incidental de carcinoma da tiroide realizado durante uma autópsia, que ronda entre 30% e 35%, e que os riscos associados à tiroidectomia total, nomeadamente lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo, superam os benefícios[3]. Assim, sugerem que doentes com menos de 45 anos, sem evidência de doença metastática, sem sinais radiológicos preocupantes e com margens cirúrgicas negativas não devem realizar tiroidectomia total de rotina após a operação de Sistrunk, devendo manter vigilância clínica e imagiológica da tiroide[3]. A decisão de realizar tiroidectomia total deve ser feita consoante as orientações específicas em relação à tiroide. No entanto, uma vantagem da realização de tiroidectomia total de rotina é permitir a utilização da ablação por iodo radioativo e/ou supressão hormonal como terapêutica adjuvante em doentes nos quais se detetou doença metastática durante o seguimento[1]. Contudo, devido à raridade desta patologia não há orientações para quando deve ser usado o iodo radioativo, sendo que alguns autores sugerem a sua utilização em doentes com metastização ganglionar, carcinoma do quisto do canal tiroglosso e da tiroide síncronos ou tumores de grandes dimensões[3].

No nosso caso, devido à idade do doente e à presença de múltiplos nódulos tiroideus, decidiu-se avançar para a tiroidectomia total mesmo com citologia dos nódulos benigna. Apesar da ausência de evidência de doença metastática, decidiu-se realizar o iodo radioativo como terapêutica adjuvante devido à idade e género do doente e por ser uma neoplasia multicêntrica.

A incidência de adenopatias cervicais no carcinoma do canal tiroglosso é baixa, sendo inclusive inferior à incidência de adenopatias cervicais no carcinoma da tiroide.[1] Por isso, a realização de esvaziamento ganglionar cervical não está recomendada por rotina, sendo apenas considerada quando existe suspeita de envolvimento ganglionar cervical[1].

O carcinoma do quisto do canal tiroglosso é uma patologia rara, com excelente prognóstico, com uma taxa de sobrevivência a rondar os 90%[6] e uma taxa de recorrência a rondar os 4,3%[3].

Agradecimentos

Este trabalho foi previamente apresentado na forma de Poster no 14° Simpósio do Grupo de Estudos de Cancro da Cabeça e Pescoço.

Financiamiento

Os autores declaram que não houve financiamento para a realização deste estudo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses relevantes relacionados a este estudo ou à publicação dos resultados.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam em conformidade com as normas éticas do comitê de experimentação humana responsável e de acordo com a Associação Médica Mundial e a Declaração de Helsinki. Os procedimentos foram autorizados pelo Comitê de Ética da instituição.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores seguiram os protocolos de confidencialidade de sua instituição, obtiveram o consentimento informado dos pacientes e têm a aprovação do Comitê de Ética. Foram seguidas as recomendações das diretrizes SAGER, conforme a natureza do estudo.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Peres C, Pires C, da Silva A, Fernandes J, Lopes M, Almeida R, et al. Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma With Synchronous Thyroid Papillary Carcinoma: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2022;14(8):e28570.
2. Mittal A, Khan T, Sharma R, Das A, Kumar N, Verma S, et al. A Rare Case of Thyroglossal Duct Cyst Cancer and Literature Review. JCEM Case Rep. 2023;1(2):luad036.
3. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, Gupta A, Abouzied M, Baredes S, et al. Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Features and Outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156:794–802.
4. Gertallah LM, Abdel Aal HM, Elshafei MM, Abou Elfadl TM, El Sayed AA, El Sayed MH, et al. Invasive primary papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst: A case report and review of the literature. Hum Pathol Case Rep. 2019;15:7–12.
5. Plaza CP, López ME, Carrasco CE, Meseguer LM, Perucho Ade L, Perucho JF, et al. Management of well-differentiated thyroglossal remnant thyroid carcinoma: time to close the debate? Report of five new cases and proposal of a definitive algorithm for treatment. Ann Surg Oncol. 2006;13(5):745–52.
6. Patel SG, Escrig M, Shaha AR, Singh B, Shah JP, Ghossein RA, et al. Management of well-differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. J Surg Oncol. 2002;79(3):134–9; discussion 140–1.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

RELATO DE CASO

Carcinoma epidermóide da orofaringe, a propósito de um caso clínico

Epidermoid carcinoma of the oropharynx, a case report

Leonor Santos Martins[1,2*], *Tomás Cabral Dinis*[1,2], *Paulo S. Oliva Teles*[1,2], *Sofia Semedo*[1], *Inês Félix Pinto*[1,2], *Tânia Teixeira*[1], *Margarida Borrego*[1]

[1]*Serviço de Radioterapia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal* [2]*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*

Resumo

Introduçao: *O carcinoma da orofaringe é uma neoplasia com diversos fatores de risco conhecidos, nomeadamente tabagismo e alcoolismo, mas também a infeção pelo vírus papiloma humano propicia o seu desenvolvimento e apresenta atualmente uma incidência crescente por isso mesmo. Em estádios iniciais da doença o tratamento é possível por cirurgia ou radioterapia exclusiva.* **Relato de caso:** *Apresento um caso clínico de um doente, tratado no nosso serviço de Radioterapia, com o diagnóstico de carcinoma epidermoide em estádio inicial, referindo as toxicidades experienciadas e o outcome conseguido. A radioterapia nestes doentes tem demonstrado eficácia semelhante à cirurgia, com toxicidades manejáveis. A evolução tecnológica permitiu que o tratamento de radioterapia se tenha tornado cada vez mais preciso e com maior segurança.* **Concluçao:** *Futuramente, com o recurso a novas técnicas, nomeadamente protões, esperamos conseguir tratamentos ainda mais eficazes e com menores efeitos secundários.*

Palavras-chave: *Oropharyngeal neoplasms. Radiotherapy. Xerostomia. Osteoradionecrosis.*

Abstract

Introduction: *Oropharyngeal carcinoma is a neoplasm with several known risk factors, notably smoking and alcoholism, but also infection with the human papillomavirus, which facilitates its development and is currently associated with a rising incidence. In the early stages of the disease, treatment is possible through surgery or exclusive radiotherapy.* **Case report:** *We present a clinical case of a patient, treated in our Radiotherapy department, with an early-stage squamous cell carcinoma, highlighting the toxicities experienced and the outcome achieved. Radiotherapy in these patients has shown efficacy comparable to surgery, with manageable toxicities. Technological advancements have enabled radiotherapy treatment to become increasingly precise and safer.* **Conclusion:** *In the future, with the use of new techniques, particularly protons, we hope to achieve even more effective treatments with fewer side effects.*

Keywords: *Oropharyngeal neoplasms. Radiotherapy. Xerostomia. Osteoradionecrosis.*

Correspondence:
Leonor Santos Martins
E-mail: leonor.santos.martins@hotmail.com

Date of reception: 29-01-2025
Date of acceptance: 18-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000012

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(4):65-69
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introdução

O cancro da cavidade oral constitui uma das neoplasias mais frequentes a nível mundial. São maioritariamente caracterizados com histologia de carcinoma epidermoide e apresentam habitualmente um prognóstico reservado em estádios mais avançados, com taxas de mortalidade bastante elevadas. Têm como principais fatores de risco o consumo de tabaco, álcool e estão associados a infeção por HPV (Vírus Papiloma Humano), esta última responsável pela maioria dos casos diagnosticados em países desenvolvidos[1]. Apresentam como principal queixa odinofagia, sendo um exame objetivo dirigido de extrema importância, permitindo a identificação de lesões suspeitas. Em termos de tratamento, este vai depender do estádio da doença, sendo baseado em cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação destas. A radioterapia pode ser usada a título radical ou adjuvante, sendo uma opção a título exclusivo em estádios mais precoces e em combinação com quimioterapia quando presentes determinados fatores de risco ou em estádios mais avançados.

Caso clínico

Doente do sexo masculino de 59 anos, sem antecedentes pessoais de relevo, à exceção de hábitos tabágicos de 26UMA que refere ter cessado há cerca de 2 anos e hábitos alcoólicos pesados.

Recorreu ao seu médico assistente por apresentar uma tumefação peri-amigdalina esquerda, associada a odinofagia e disfagia para sólidos e líquidos com vários meses de evolução. Negava disfonia, sintomas constitucionais ou respiratórios.

Foi reencaminhado para o Serviço de Otorrinolaringologia da unidade de saúde mais próxima, onde foi possível objetivar, ao exame físico, uma lesão vegetante na amígdala esquerda, dolorosa, mas não friável (Fig. 1). Realizou biópsia dessa mesma lesão, que confirmou o diagnóstico de carcinoma epidermoide da orofaringe, status HPV negativo.

Efetuou exames de estadiamento da sua doença, tais como, uma tomografia computorizada (TC) cervicotorácica que mostrou uma lesão expansiva na parede lateral esquerda da orofaringe, com envolvimento do músculo palatoglosso e palatofaringeo esquerdos, sem extensão ao trígono retromolar ipsilateral e dimensões de 25 × 24 × 12 mm. Não apresentava adenomegálias suspeitas de lesões secundárias, nem outras alterações de relevo. Realizou também uma tomografia computorizada por emissão de positrões

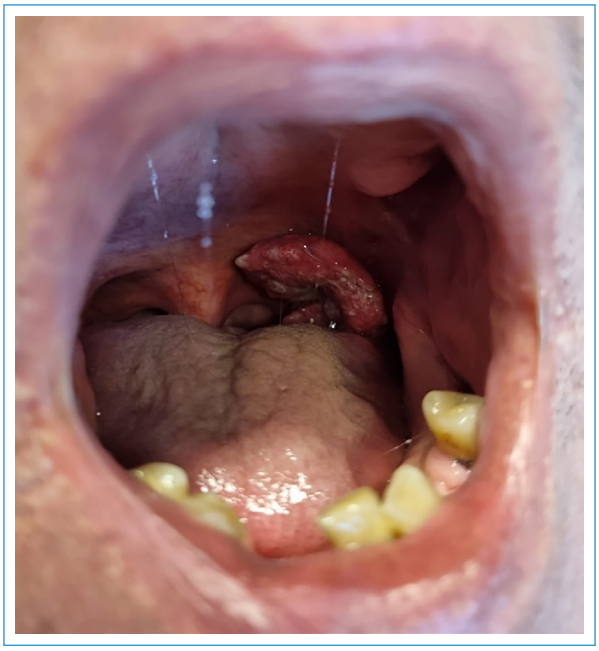


Figura 1. Lesão neoplásica na amígdala esquerda.

(PET-TC), intuito secundário de auxiliar na delineação de volumes alvo do tratamento de radioterapia que detetou além do espessamento hipermetabólico centrado à amígdala palatina esquerda, suspeito de neoplasia maligna de alto grau, um outro foco no cólon sigmoide, de natureza suspeita. Fez posteriormente uma colonoscopia total sem alterações de relevo.

Trata-se de um doente com carcinoma epidermóide da amígdala esquerda, HPV-independente, estádio II (cT2N0M0). O caso foi discutido em reunião multidisciplinar de tumores do foro de otorrinolaringologia, sendo proposto para realização de Radioterapia Externa a título radical.

Na consulta de pré-planeamento, apresentava disfagia, odinofagia e sensação de corpo estranho na cavidade oral com episódios espontâneos de engasgamento ligeiro.

Realizou uma TC de planeamento de tratamento com máscara de imobilização termoplástica e estudo analítico, que foram compatíveis com o tratamento, e posteriormente foram delineados os volumes alvo a irradiar e os órgãos de risco a proteger.

O doente efetuou tratamento de Radioterapia externa, a título radical, com técnica de boost integrado simultâneo (SIB) em 33 frações. Fez uma dose de 69,96 Gy / 33 fr / 6,5 semanas (2,12 Gy / fr) sobre o tumor com margem e de 54,12 Gy / 33 fr / 6,5 semanas (1,64 Gy / fr) sobre as regiões de drenagem ganglionar

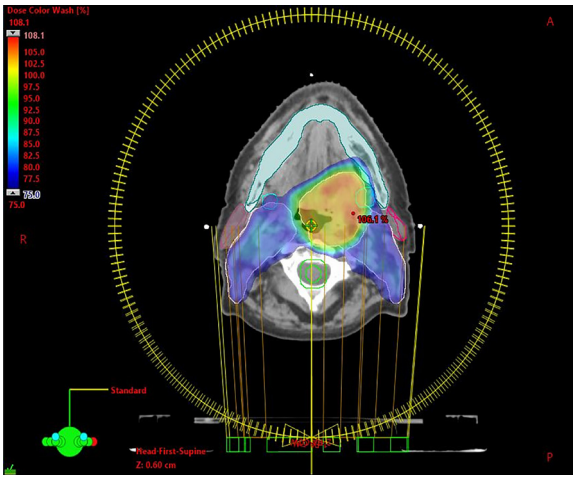


Figura 2. Planeamento dosimétrico em colour wash com representação de 75% da dose prescrita.



Figura 3. Avaliação de mucosite durante o tratamento após 29,68Gy / 14fr.

cervical bilaterais, com recurso a técnica de terapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) (Fig. 2).

Durante o tratamento, realizou protocolo hospitalar de prevenção e tratamento de mucosite, com colutórios orais e aplicação tópica de agente regenerativo da derme para diminuição de radiodermite na área irradiada.

Teve consultas de controlo semanal, onde foram objetivados os sintomas e avaliadas as toxicidades e foi acompanhado por um nutricionista hospitalar para garantir um adequado aporte nutricional.

O tratamento decorreu sem intercorrências de relevo e cursou com os efeitos secundários característicos da irradiação desta área. Foram reportados, nomeadamente, mucosite oral grau 3, radiodermite grau 2, perda ponderal de 7.5% (5.2 kg) e disfagia, para os quais foi devidamente medicado. Durante o tratamento foi possível observar o desaparecimento total da lesão tumoral macroscópica na avaliação clínica após 29.68Gy / 14fr (Fig. 3).

Para avaliação de resposta ao tratamento, e dado que a radioterapia provoca reações inflamatórias que podem ser fator confundidor de persistência, é política do nosso centro hospitalar a realização de reavaliação imagiológica por TC. Efetuou então uma TC cervico-torácica, cerca de 3 meses após o término da RT, que mostrou uma diminuição acentuada da lesão suspeita, podendo a "densificação da loca amigdalina esquerda, bem como dos pilares do palato e espaço mastigatório, com alguma indefinição do músculo cutâneo edema interno, sem um aspeto expansivo" estar apenas relacionado com o tratamento efetuado, apesar de não ser possível excluir persistência tumoral.

O caso foi novamente discutido em sede multidisciplinar, tendo sido optada por uma estratégia de vigilância.

Na última consulta de seguimento, cerca de 14 meses após a RT, mantinha queixas de odinofagia e dificuldade na mastigação por xerostomia, com agravamento noturno, e pelo mau estado e ausência de peças dentárias (Fig. 4). Ao exame objetivo, mantinha edema submentoniano, cavidade oral e orofaringe sem lesões aparentes, poucas peças dentárias e em mau estado e várias raízes dentárias na arcada superior já anteriormente reportadas. A realização de laringoscopia não evidenciou lesões suspeitas. À data desta última avaliação, ainda não tinha sido repetido novo exame de imagem, mas sem aparentes sinais de recidiva clínica.

Entretanto, foi também observado por estomatologia no fim do tratamento e manteve seguimento nessa consulta com protelação de intervenções mais invasivas, nomeadamente exodontias, tendo apenas realizado as mesmas mais de um ano após o término de radioterapia, devido ao elevado risco de osteoradionecrose.

Atualmente mantêm seguimento partilhado de Otorrinolaringologia e Radioterapia.

Discussão

Os carcinomas epidermóides da orofaringe têm demonstrado uma incidência decrescente quando não são associados ao vírus papiloma humano (HPV)[2]. Atualmente a grande maioria dos casos de carcinoma da orofaringe é relacionado com infeção por HPV, pensa-se que as campanhas de sensibilização antitabágicas auxiliaram na redução dos casos associados ao tabaco[3]. A manutenção de hábitos tabágicos durante a radioterapia está associada a piores resultados terapêuticos[3-5] e os doentes devem ser encorajados a



Figura 4. Avaliação 14 meses após tratamento.

cessar os seus hábitos, com recurso a consultas de cessação tabágica quando necessário. É também recomendada a avaliação dentária prévia ao tratamento de forma a minimizar complicações iatrogénicas à radioterapia. A realização de exodontias deve ser feita antes do início do tratamento de forma a minimizar risco de osteoradionecrose[6] que é superior durante os primeiros seis meses a 2 anos após radioterapia[7]. Um dos principais efeitos secundários tardios do tratamento, que o doente do nosso caso clínico evidencia, é a xerostomia que leva a um aumento do processo de desmineralização do esmalte que predispõe ao aparecimento de cáries dentárias[8].

De acordo com as guidelines da National Cancer Comprehensive Network, nos estádios iniciais, nomeadamente T2N0, independentemente do status HPV, os doentes podem realizar a resseção cirúrgica do primário ou Radioterapia externa a título exclusivo. A associação de radioterapia com quimioterapia não demonstrou benefício neste estádio, e aumentou o perfil de toxicididade[9].

Existem vários estudos retrospetivos que demonstram controlo local e sobrevivências similares entre ambas as opções, nomeadamente o estudo ORATOR, cujos resultados foram publicados em 2024, que comparou doentes com carcinoma epidermóide da orofaringe tratados com radioterapia ou cirurgia robótica transoral com intuito curativo. Foi demonstrado que apresentavam perfis de toxicidade diferentes, nomeadamente xerostomia mais acentuada no braço da radioterapia e queixas álgicas mais pronunciadas no braço da cirurgia. Apesar disso, a taxa de efeitos secundários agudos grau 2-5 não divergiu de forma estatisticamente significativa entre os braços do estudo. O grupo submetido a RT apresentou maior taxa de neutropenia e perda auditiva e no braço da cirurgia foi registada maior disfagia e queixas álgicas. No entanto, não foram demonstradas diferenças na sobrevivência global ou sobrevivência livre de progressão[10].

Nas últimas décadas, assistimos a uma rápida evolução das técnicas de radioterapia que tornou possível a minimização de efeitos secundários no tecido normal[11]. Atualmente, com a técnica de radioterapia de intensidade modelada (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*), nomeadamente com o uso de VMAT, permite-nos modelar o feixe de radiação aos volumes-alvo que desejamos irradiar de uma forma muito mais precisa, poupando tecidos adjacentes sãos. Com o recurso a técnica de radioterapia guiada por imagem (IGRT), através da realização diária de cone beam CT, foi nos possibilitado um controlo mais rigoroso de cada fração de tratamento, o que nos permitiu reduzir a margem dada aos volumes clínicos, nomeadamente do planning target volume (PTV), com uma maior segurança e possibilitando a deteção de alterações dos volumes a irradiar, no caso de resposta tumoral, e mesmo de características inerentes ao doente como a perda ponderal ou edema. Dessa forma, permite um replaneamento de tratamento atempado, aumentando assim a sua eficácia, garantindo uma adequada cobertura de volume a irradiar e minimizando os efeitos em tecido são[12,13]. No caso particular da orofaringe, existem diversas estruturas com funções impactantes na atividade diária que são afetadas durante o tratamento, nomeadamente o discurso e a deglutição. Já referido anteriormente, a xerostomia é um efeito comum do tratamento e ocorre devido à irradiação das glândulas parótidas, sendo estas as responsáveis pela estimulação da produção salivar e encontrando-se na proximidade dos volumes-alvo sendo recetoras de doses elevadas de radiação. Diversos estudos, entre eles o PARSPORT trial, já demonstraram que com o uso de IMRT, foi objetivado um perfil de toxicidades inferior, nomeadamente com menor xerostomia crónica e consequentemente melhoria de qualidade de vida[14,15]. Também o risco de osteoradionecrose é de extrema importância nestes doentes, sendo uma complicação tardia grave e de difícil controlo, tendo a sua incidência diminuído significativamente com estas técnicas mais adaptativas[16].

Existem ainda novas tecnologias a serem aplicadas a nível internacional, nomeadamente radioterapia de protões, que podem potenciar ainda mais a minimização dos efeitos da radiação de alta dose nos tecidos normais. No caso dos protões, ainda não disponível em Portugal, estes permitem uma limitação de área de dose radiação elevada, com menor dose a ser administrada aos tecidos proximais ao volume-alvo e com rápido decaimento de dose a nível distal do mesmo, poupando estruturas de risco. Os benefícios desta técnica são promissores, apesar de dispendiosa e necessitam ainda da realização de mais estudos para explorar o seu potencial.

Em suma, a radioterapia externa a título radical em carcinomas da orofaringe de estádio precoce mostrou ser uma alternativa eficaz à cirurgia. Apresenta resultados similares, com efeitos secundários diferentes que afetam não apenas a função, mas também a qualidade de vida dos doentes. Deve ser sempre tomada uma decisão partilhada com o doente, explicando os benefícios e possíveis efeitos do tratamento para que este tome uma decisão informada e assuma medidas preventivas e de mudanças de hábitos que auxiliem a sua terapêutica e posterior recuperação.

Agradecimentos

Quero agradecer ao 14° Simpósio do GECCP pela oportunidade de apresentar o meu trabalho.

Este trabalho foi apresentado no 14° Simpósio Nacional GECP a 21 setembro de 2024, sob forma de e-poster.

Financiamento

Nenhum financiamento foi recebido na preparação do artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores seguiram os protocolos de confidencialidade de sua instituição, obtiveram o consentimento informado dos pacientes e têm a aprovação do Comitê de Ética. Foram seguidas as recomendações das diretrizes SAGER, conforme a natureza do estudo.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):306–27.
2. Monnier, Y, Simon, C. Surgery versus radiotherapy for early oropharyngeal tumors: a never-ending debate. Curr Treat Options in Oncol. 2015;16:42. https://doi.org/10.1007/s11864-015-0362-4
3. Brandon A. Mahal, PJ, Catalano RI, Haddad GJ. Hanna JI, Kass JD, et. al. Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the united states. Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev 2019;28(10):1660–7.
4. Matthew K, Pawan A, Geraldine C, Vijay R, Lane D, Greg K et al. Tobacco cessation after head and neck cancer diagnosis is an independent predictor of treatment response and long-term survival. Oral Oncol, 2022;134:106072.
5. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal. J Clin Oncol. 2012;30:2102-111.
6. Thariat J, De Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Dassonville O, Savoldelli C, et al. Dent et irradiation: denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou [Teeth and irradiation in head and neck cancer]. Cancer Radiother. 2010;14(2):128–36.
7. Caparrotti, F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A. et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. Cancer. 123: 36913700.
8. Hosseini M-S, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Beyrami SJ, Beyrami HJ, Fattahi S, et al. Cancer treatment-related xerostomia: basics, therapeutics, and future perspectives. Eur J Med Res. 2024;29:571.
9. Harry Q, Neha V, Arlene F, Erin BK, David JA, Holly B, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: American society of clinical Oncology endorsement of the American society for radiation oncology evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 35(36). https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8633
10. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: final results of the ORATOR randomized trial. JCO. 2024;42:4023-28.
11. Bucci MK, Bevan A, Roach 3rd M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):117–34.
12. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193–9.
13. Hayden A, Chris G, Steven N, Christopher MM, Jared RR. Personalized precision radiotherapy and its evolving role for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. J Natl Cancer Inst. 2023;3(1):72–82.
14. Christopher MN, James PM, Kevin JH, Teresa GU, Shreerang AB, Catharine C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. The Lancet Oncol. 2011; 12(2):127–36.
15. Tejpal G, JaiPrakash A, Sandeep J, Reena P, Sadhana K, Sarbani G-L, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial Radiother and Oncol. 2012;104(3):343–8.
16. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, Huguenin P, Gratz PW, Lütolf UM, et al. Osteoradionecrosis of the Mandible. Strahlenther Onkol. 2006;182: 283–8.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Sentinel lymph node biopsy's role in oral cavity cancer: analysis of cases and literature review

O papel do gânglio sentinela nos tumores da cavidade oral: revisão de casos e da literatura

Francisco Teixeira-Marques, Leandro Ribeiro, Joana Rebelo, Mónica Teixeira, António Faria-de-Almeida, Pedro Oliveira*

Otorhinolaryngology Service, Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho, V. N. de Gaia, Gaia, Portugal

Abstract

Early-stage oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) presents with occult metastases in up to 30% of cases. For this reason, a dilemma remains between adopting a watchful waiting approach or a more aggressive strategy with elective neck dissection (END). In recent years, an intermediate option has emerged: sentinel lymph node biopsy (SLNB), which enables ganglionar staging with less morbidity compared to END. This study reviews the related literature and early-stage OCSCC cases from our department, aiming to implement SLNB as a procedure in our institution.

Keywords: *Sentinel lymph node biopsy. Squamous cell carcinoma of the head-and-neck. Neck dissection.*

Resumo

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral (CECO) em estadio inicial apresenta metástases ocultas em até 30% dos casos. Por essa razão, nestas situações, permanece a dúvida entre a realização de uma abordagem expectante ou de outras mais interventivas (esvaziamento ganglionar cervical eletivo- ECE). Nos últimos anos, uma opção intermédia surgiu, a Biópsia de Gânglio Sentinela (BGS), o que permitiu a realização de estadiamento ganglionar sem a morbilidade associada ao ECE. Este estudo faz uma revisão da literatura relacionada e dos casos de CECO de estadio inicial do nosso serviço, visando instituir a BGS como procedimento na nossa instituição.

Palavras chave: *Biópsia de linfonodo sentinela. Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. Dissecção cervical.*

***Correspondence:**
Francisco Teixeira-Marques
E-mail: marquesjfrancisco@gmail.com

Date of reception: 29-01-2025
Date of acceptance: 17-03-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000009

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):70-74
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) is the most common histological type of oral cavity cancer. While early-stage (cT1-2) OCSCC often presents without clinically detectable cervical lymph node metastasis (cN0), between 20% and 30% of these patients have the risk of concealing occult metastasis[1]. The presence of lymph node metastasis is the most important prognostic factor in OCSCC, reducing by 50% the overall survival rates[2]. Despite the evolution in imaging modalities, neither is yet sufficiently sensitive to detect occult metastasis in a clinically negative neck[3,4]. Therefore, either assessment of cervical lymph node status is achieved with elective neck dissection (END), or a "wait and see" approach is chosen.

Despite being the preferred current practice in cT1-2N0 OCSCC patients, by performing END around 70-80% of these individuals will be overtreated[5]. While END provides pathological staging and offers lower risk of both recurrence and death when compared with watchful waiting, it is associated with considerable morbidity, including shoulder dysfunction, sensory and motor nerve damage, and esthetic concerns[6,7]. This has prompted the investigation of procedures that can accurately stage the neck and guide management decisions while being less invasive than END[8].

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has emerged as a less invasive procedure aimed at identifying the first nodes that drain from the primary tumor–the sentinel lymph nodes (SLN)–which are at highest risk for metastasis[9]. Its application in early stage OCSCC has been the subject of numerous studies and meta-analyses, marking SLNB has a reliable and safe oncological technique for staging these patients[1,10-13]. By using this technique in OCSCC, unnecessary END may be avoided without compromising the prognosis[14]. Furthermore, two other findings emphasize the potential benefit of SLNB in comparison with END: (i) unexpected contralateral lymphatic drainage occurs in a percentage of patients, meaning occult cervical metastases may be missed if ipsilateral END is performed; (ii) Histopathological examination with step-serial sectioning with immunohistochemistry is recommended for identification of micrometastasis and isolated tumor cells, which is less feasible in the analysis of an END[10,14-16].

However, despite these promising results and the fact that this procedure is successfully used in the staging of other cancers, the adoption of SLNB in OCSCC has been gradual, with its availability limited to specialized centers. Concerns regarding the learning curve, standardization of the technique, and the accuracy of SLN identification in the complex lymphatic drainage of the head and neck region have been cited as barriers[15].

The aim of this study is to analyze our experience with cT1-2N0 OCSCC and review the literature regarding SLNB in this pathology, to find which patients could have benefitted from this procedure and start to implement it in our institution.

Materials and methods

This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki for biomedical research. We conducted a single-center, retrospective cohort study, of all early stage OCSCC (cT1-2N0M0) that were diagnosed and treated in our Otorhinolaryngology Department between January 2008 and February 2024. Staging was obtained according to the TNM Staging of Head and Neck Cancer[17]. Two groups were created based on the primary tumor staging: group 1 (T1) and group 2 (T2). Patients with previous treatment for a head and neck cancer were excluded. A literature review was conducted to synthesize the available information regarding the usefulness of SLNB in early stage OCSCC.

Results

A total of twenty patients, fifteen male (75%) and five female (25%), were included: eleven in group 1 (cT1N0) and nine in group 2 (cT2N0). Mean age at diagnosis was 64.75 ± 13.24 (mean ± SD). The primary tumor origin was located in the oral tongue in 75% of the patients (n = 15), floor of the mouth in 10% (n = 2), buccal mucosa in 10% (n = 2), and mucosal lip in 5% (n = 1) (Table 1).

Treatment modalities for each group are summarized in table 2. Out of the eleven patients in group 1, eight (72.7%) had tumor resection (TR) alone, two (18.2%) had TR + ipsilateral END, and one (9.1%) had TR + bilateral END. In group 2, six patients (66.7%) had TR + ipsilateral END, and three patients (33.3%) had TR + bilateral END. In two patients (18.1%) from group 1 and in five patients (55.6%) from group 2 there were positive margins or close negative margins following TR, and all these had adjuvant radiotherapy. Every patient who had END (n = 12, 60%) was negative for lymph node metastases (pN0).

Cancer recurrence occurred in five patients (45.5%) from group 1 and in four patients (44.4%) from group

Table 1. Patient demographics and tumor locations

Variable	Total (n = 20) (%)	Group 1: cT1N0 (n = 11) (%)	Group 2: cT2N0 (n = 9) (%)
Male	15 (75)	9 (81.8)	6 (66.7)
Female	5 (25)	2 (18.2)	3 (33.3)
Mean age (years)	64.75	65.55	63.78
Primary tumor location			
Oral tongue	15 (75)	9 (81.8)	6 (66.7)
Floor of the mouth	2 (10)	-	2 (22.2)
Buccal mucosa	2 (10)	1 (9.1)	1 (11.1)
Mucosal lip	1 (5)	1 (9.1)	-

Table 2. Treatment modality for each group

Treatment	Group 1: cT1N0 (n = 11) (%)	Group 2: cT2N0 (n = 9) (%)
Tumor resection	8 (72.7)	0
TR + ipsilateral END	2 (18.2)	6 (66.7)
TR + bilateral END	1 (9.1)	3 (33.3)

TR: tumor resection; END: elective neck dissection.

2. In group 1, four of the patients with recurrence had TR alone and one had TR + ipsilateral END. In group 2, three patients had TR + ipsilateral END and one had TR + bilateral END (Table 3). Of these nine patients, two (22.2%) had exclusively regional lymph node recurrence < 1 year after surgical resection: one from group 1, who had only been treated with TR; and one from group 2, who had bilateral cervical lymph node recurrence after ipsilateral END.

Of the sixteen END that were performed (twelve ipsilateral and four bilateral), one patient suffered from shoulder dysfunction for accessory nerve injury during surgery. No other complications were registered.

Discussion

The treatment of early-stage OCSCC presents a clinical challenge, particularly concerning the management of the clinically negative neck. Traditionally, either a "wait and see" policy or an END was offered[18]. However, with various studies showing that SLNB is an accurate staging technique in early-stage OCSCC, the paradigm shifted and led to the incorporation of this procedure into the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for stage I to II OCSCC in 2014[19,20]. Thus, our institutions' head and neck group wishes to start offering SLNB for our patients who meet the criteria. Our analysis provides insights into the outcomes of the past 20 patients with early stage OCSCC that our otorhinolaryngology department managed, highlighting areas where SNLB could offer potential benefits.

In our cohort, there was a male predominance, and the oral tongue was the most common primary site, which is consistent with the literature[19]. END was performed in 60% of patients, including every cT2 patient. However, in most cT1 patients a "wait and see" approach was preferred. Although it is true that less pathologic depth of invasion offers a reduced risk of spread to regional lymph nodes, and most patients will not have metastasis, occult lymph nodal disease may still be present and cannot be reliably excluded with physical examination or imaging[15,21,22]. In our cohort, 80% of the five cT1 recurrences were seen in patients who had not had END, one of which presenting exclusively with nodal disease. With that in mind, SLNB could be of particular interest in these patients, offering accurate node staging with a less invasive procedure than END[19,23,24].

In group 2, every patient had an END, whether unilateral (66.6%) or bilateral (33.3%). Four recurrences were seen (two local recurrences, one local recurrence and ipsilateral nodal disease, one bilateral nodal disease), 75% of which in patients who had ipsilateral END. Similarly, to what was seen in group 1, in group 2 one patient also had recurrence exclusively with nodal disease, presenting with bilateral nodal carcinoma after having ipsilateral END. At present, it is

Table 3. Recurrences seen for each group

Recurrence	Total recurrences (n = 9) (%)	Group 1: cT1N0 (n = 5) (%)	Group 2: cT2N0 (n = 4) (%)
After TR	4 (80)	4 (100)	0
After TR + ipsilateral END	3 (60)	1 (20)	3 (50)
After TR + bilateral END	1 (20)	0	1 (25)

TR: tumor resection; END: elective neck dissection.

known aberrant lymphatic drainage that would not be expected is sometimes seen, with sentinel nodes being in the contralateral neck in between 12.4% and 22.6% of cases[7,10,25,26]. This means that ipsilateral END, which is usually the option in tumors not involving the midline, would miss node metastasis in those cases where the contralateral SLN are positive[14]. Furthermore, through the use of step-serial sectioning and immunohistochemistry analysis in the few sentinel nodes that have been excised, identification of micrometastases and isolated tumor cells is possible. This would be unfeasible in the large specimen of END, which is analyzed through routine histopathological examination, thus potentially improving staging in SLNB[14,19].

For experienced head and neck surgeons, END is a routine operation. However, its morbidity is not negligible, as seen in our cohort with one patient with shoulder dysfunction after END. Correspondingly, studies comparing END with SLNB show significantly less post-operative morbidity with decreased length of post-operative hospital stay, better shoulder function, and less impairment from cervical scars in SLNB[8,19,27]. This is another factor that should come to mind when dealing with patients with early stage OCSCC, as it is hypothesized that 70-80% of them will be overtreated with an END[28].

Despite its advantages, proven efficacy, and the inclusion in the NCCN guidelines, the adoption of SLNB in OCSCC in the United States has been sparce, with only 2.9% of patients undergoing SLNB instead of END in a study with 8,328 patients with cT1-T2N0 OCSCC[19,23]. This may be explained due to the lack of training with lymphoscintigraphy and subsequent inconvenience of the procedure, the fact that surgeons take several years of information to become comfortable with new techniques, and the logistical challenges in each institution, with close proximity needed between surgeons and pathologists[19,23]. However, in the recent years SLNB has been increasingly used in Europe with demonstrated oncologic safety, being integrated into the standard of care pathway of countries such as Denmark and France[10,13].

Conclusion

Our study offers a detailed vision on the most recent evidence regarding SLNB for early stage OCSCC, with proven efficacy and safety except for floor of the mouth tumors. By adopting SLNB as a standard of care we hope to be able to offer an intermediate approach between "wait-and-see" and END, meticulously staging the neck while causing less morbidity, since only patients with a positive SLNB will undergo neck dissection.

Acknowledgment

We thank the organization of the 14 Simpósio do Grupo de Estudos de Cancro da Cebeça e Pescoço (GECCP) for the opportunity to publish our work.

Funding

The authors did not receive funding for this study.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Kim DH, Kim Y, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for oral cancer: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2021;131:459-65.
2. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;114: 65-70.
3. Brennan PA, Subramaniam S, Tsioryannis C, Green B. An update on the latest evidence for managins the clinically negative neck (cN0) in oral squamous cell carcinoma. Oral Dis. 2017;23:287-91.
4. Stoeckli SJ, Haerle SK, Strobel K, Haile SR, Hany TF, Schuknecht B. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Head Neck. 2012;34:469-76.
5. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 66 studies. PLoS One. 2017;12:e0170322.
6. Hutchinson IL, Ridout F, Cheung SM, Shah N, Hardee P, Surwald C, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. Br J Cancer. 2019;121:827-36.
7. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, Gorphe P, Casiraghi O, Mamelle G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: long-term follow-up and nodal failure analysis. Oral Oncol. 2018;82:187-94.
8. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. Head Neck. 2009;31: 503-12.
9. Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. Br J Cancer. 2004;91:124-8.
10. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European node trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. Eur J Cancer. 2015;51:2777-84.
11. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:2155-22.
12. Govers TM, Hannink G, Merkx MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. Oral Oncol. 2013;49:726-32.
13. Garrel R, Poissonnet G, Moya-Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemant B, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 2020;38:4010-8.
14. De Bree R, De Keizer B, Civantos FJ, Takes RP, Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278:3181-91.
15. Jang SS, Davis ME, Vera DR, Lai SY, Guo TW. Role of sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma: current evidence and future challenges. Head Neck. 2022;45:251-65.
16. Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. ORL J Otorhinolarygol Relat Spec. 2004;66:38-41.
17. American Joint Committee on Cancer. Cancer of the Mucosal Lip and Oral Cavity TNM Staging AJCC UICC 2017. 8th ed. [AJCC Cancer Staging Manual]; 2017.
18. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, et al. Elective neck dissection vs observation in early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue with no clinically apparent lymph node metastasis in the neck: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142:857-65.
19. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I or II oral cavity cancer. Laryngoscope. 2019;129:162-9.
20. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: https//www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437 [Last accessed on 2025 Jan 20].
21. Kane SV, Gupta M, Kakade AC, D'Cruz A. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. Eur J Surg Oncol. 2006;32:795-803.
22. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. Head Neck. 2013;35:660-6.
23. Eskander A, Dziegielewski PT, Patel MR, Jethwa AR, Pai PS, Silver NL, et al. Oral cavity cancer surgical and nodal management: a review from the American head and neck society. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;150:172-8.
24. Schilling C, Sahovaler A, Lai SY. Sentinel node biopsy in oral cancer-indications, analysis, and outcomes-reply. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2024;150:634.
25. Flach GB, Bloemena E, Klop WM, Van-Es RJ, Schepman KP, Hoekstra OS, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. Oral Oncol. 2014;50:1020-4.
26. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. Eur J Cancer. 2019;107:86-92.
27. Murer K, Uber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the N0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 211;33:1260-4.
28. De Bree R, Takes RP, Shah JP, Hamoir M, Kowalski LP, Robbins KT, et al. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: past, present and future. Oral Oncol. 2019;90:87-93.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Breast cancer: an atypical and challenging presentation

Cancro da mama: uma apresentação atípica e desafiante

Marta Viana-Pereira[1,2], Andreia Ferreira[3], Maria José Rocha[4], Raquel Fontes[1], Jorge Rodrigues[1]*

[1]*Serviço de Oncologia Médica, ULS de Braga;* [2]*Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Escola de Medicina, Universidade do Minho;* [3]*Serviço de Neurologia, ULS de Braga;* [4]*Unidade de Senologia, ULS de Braga. Braga, Portugal*

Abstract

Introduction: *Paraneoplastic syndromes are rare manifestations of oncological diseases, posing a diagnostic challenge.* **Case report:** *We report the case of a young female patient hospitalized with a neurological condition clinically compatible with stiff-person syndrome (SPS), presenting with an inability to walk independently at admission. During hospitalization, a diagnostic workup revealed an invasive carcinoma of no special type (NST), luminal B, with clinical staging cT1c N1 Mx, in the left breast. The diagnosis of paraneoplastic SPS with positive anti-amphiphysin antibodies was established. The patient underwent neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines and taxanes, followed by left subcutaneous mastectomy and axillary lymph node dissection. Histology revealed residual invasive disease (NST): ypT1c N1a. Of the proposed adjuvant treatment, she has completed radiotherapy and continues with hormonal therapy and bisphosphonates.* **Conclusion:** *With the oncological treatment, the neurological symptoms improved progressively and significantly, allowing discontinuation of symptomatic treatment. Nine months post-surgery, she is pain-free, spasm-free, and has regained full autonomy.*

Keywords: *Breast cancer. Paraneoplastic syndrome. Stiff-person syndrome.*

Resumo

Introduçao: *As síndromes paraneoplásicas são manifestações raras de doenças oncológicas, que tornam o diagnóstico um desafio.* **Relato de caso:** *Reporta-se o caso de uma doente jovem internada com um quadro neurológico, clinicamente compatível com síndrome-da-pessoa-rígida (SPR), com incapaciadade de marcha autónoma à admissão. Após investigação diagnóstica em internamento, foi diagnosticado um carcinoma invasor de tipo não especial (NST), luminal B, com estadiamento clínico cT1c N1 Mx da mama esquerda. Estabeleceu-se o diagnóstico de SPR paraneoplásica, positiva para anti-anfifisina. A doente foi submetida a quimioterapia neoadjuvante com antraciclinas-taxanos, seguida de mastectomia subcutânea esquerda e esvaziamento ganglionar.* **Concluçao:** *A histologia da peça cirúrgica revelou doença residual invasiva (NST): ypT1c N1a. Do tratamento adjuvante proposto, já concluiu a radioterapia, mantendo a terapia hormonal e bifosfonatos. Com o tratamento oncológico, os sintomas neurológicos melhoraram progressiva e significativamente, permitindo a suspensão do tratamento sintomático. Nove meses pós-cirurgia, encontra-se sem dor ou espasmos e com autonomia restabelecida.*

Palavras chave: *Cancro da mama. Síndrome paraneoplásico. Síndrome-da-pessoa-rígida.*

Correspondence:
Marta Viana-Pereira
E-mail: marta.pereira@ulsb.min-saude.pt

Date of reception: 05-02-2025
Date of acceptance: 01-04-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000010

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):75-77
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Paraneoplastic syndromes are rare and complex clinical manifestations caused by tumor aberrant production of hormones, cytokines, or autoantibodies, often targeting the nervous system. Among these, paraneoplastic neurological syndromes (PNS) present a unique diagnostic and therapeutic challenge, often preceding the identification of an underlying malignancy. Early recognition of PNS is critical as it can prompt timely investigation and treatment of the associated tumor, potentially improving both neurological and oncological outcomes[1-3].

Stiff-person syndrome (SPS) is a rare autoimmune disorder characterized by progressive muscle rigidity, painful spasms, and impaired mobility. It can occur idiopathically or as a paraneoplastic syndrome, associated with autoantibodies targeting synaptic proteins, such as anti-glutamic acid decarboxylase and anti-amphiphysin, the latter being more common in the paraneoplastic form[4-6].

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide, encompassing a complex biological and clinical spectrum. While it is primarily associated with older age, a significant subset of cases arises in younger women, under 50 years of age, who fall outside the universal mammographic screening programs in Portugal. In this population, breast cancer often presents delayed diagnosis, more aggressive tumor biology, and distinct psychosocial concerns[7,8].

With this article, we share the case of a young woman diagnosed with paraneoplastic SPS secondary to invasive breast carcinoma of no special type (NST). The case highlights the diagnostic complexity of PNS, the therapeutic potential of the cancer treatments, and the importance of a multidisciplinary approach in achieving both tumor control and neurological recovery.

Clinical case

We present the case of a pre-menopausal woman in her forties with a medical history of benign breast disease, having undergone fibroadenoma excision a decade earlier. Her family history was significant for breast cancer in her mother (diagnosed in her thirties), maternal aunt (in her fifties), and maternal cousin (in her forties).

The patient was admitted to the Neurology department following a 3-month history of progressive rigidity, spasms, and pain in her axial muscles and legs. The spasms were spontaneous, intermittent and triggered by sudden movements, unexpected noise or emotional reactions, leading to frequent falls. Upon admission, she was very anxious and unable to walk independently. No urinary retention, gastrointestinal symptoms, or other autonomic alterations were observed.

During hospitalization, symptoms were controlled only with high doses of diazepam and baclofen. A diagnostic workup revealed serologic positivity for anti-amphiphysin antibodies, with no relevant findings on brain computed tomography (CT) or brain and spine magnetic resonance imaging. Thoraco-abdominopelvic CT identified three nodular lesions in the left breast, with the largest measuring 20 mm, and a suspicious ipsilateral axillary lymph node, confirmed by mammographic and ultrasound imaging.

Biopsies of the largest nodule and axillary lymph node revealed invasive carcinoma NST, grade 2. Immunohistochemistry showed estrogen and progesterone receptor expression in over 90% of cells, human epidermal growth factor receptor 2 expression negative (1+), Ki67 proliferation index of 40% (measured in a *hot spot*). Clinical staging was established as cT1c N1 Mx[9]. Therefore, a diagnosis of paraneoplastic SPS positive for anti-amphiphysin antibodies was established.

The patient underwent neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines, cyclophosphamide, and taxanes, followed by left subcutaneous mastectomy, with immediate reconstruction, and axillary lymph node dissection. Although there was a clinical and radiological response to neoadjuvant treatment, histopathological analysis revealed residual invasive disease (NST), with a pathological staging of ypT1c N1a[9]. Following surgery, she completed adjuvant radiotherapy and is currently under hormone therapy, adjusted to her pre-menopausal hormonal status, and bisphosphonates[10-12]. Throughout this time the patient has also performed directed physical rehabilitation, as an adjuvant treatment for her recovery.

Due to her age and family history, genetic testing was performed, revealing no pathogenic variants or variants of unknown significance.

With the initiation of the oncological treatment and physical rehabilitation, the neurological symptoms progressively and significantly improved, allowing for the discontinuation of symptomatic therapy. Nine months after surgery, the patient is pain-free, spasm-free, and has regained full autonomy.

Discussion

Paraneoplastic syndromes are rare manifestations of oncologic diseases, posing significant diagnostic challenges. SPS is a rare neurological condition that requires careful investigation for the possibility of underlying malignancies when presenting in otherwise healthy adults. In this case, there was a discordance between the early-stage breast cancer diagnosis and the severity of the neurological symptoms at presentation, emphasizing the importance of recognizing PNS as a potential indicator of malignancy[1-6,13].

It is known that the evolution of the neurological symptoms is strongly dependent on the treatment of the underlying tumor, which can also help to prevent or reduce long-term complications[12]. Symptomatic management alone often provides only limited relief, as evidenced in this case, where significant improvement was observed only after antineoplastic therapy. The progressive recovery of the patient, leading to in the discontinuation of symptomatic therapy, highlights the importance of integrating oncological and neurological care.

This case also illustrates the diagnostic challenges of PNS as initial manifestations of malignancy, emphasizing the critical role of early tumor detection and multidisciplinary approach, involving oncologists, neurologists, and other health professionals, to optimize patient outcomes and enhance quality of life.

Conclusion

This case highlights the importance of considering paraneoplastic syndromes like stiff-person syndrome as early indicators of malignancy. Significant neurological improvement occurred only after oncological treatment, emphasizing that tumor control is key to symptom resolution. Early recognition, prompt cancer treatment, and a multidisciplinary approach are essential to optimize patient outcomes and restore quality of life.

Funding

No funding was received for this work.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The patient provided informed consent for the publication of clinical information. Care was taken to protect the patient's confidentiality; all identifying details were omitted or anonymized to ensure privacy.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript

References

1. Georgiannakis E, Zougou T, Mavrommatis E. Paraneoplastic syndromes of the nervous system in patients suffering from SCLC. A review of the recent literature. Acta Med Acad. 2024;53:176-82.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med. 2003;349:1543-54.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135-40.
4. Dalakas MC. Stiff-person syndrome and related disorders - diagnosis, mechanisms and therapies. Nat Rev Neurol. 2024;20:587-601.
5. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:22.
6. Peng Y, Yang H, Xue YH, Chen Q, Jin H, Liu S, et al. An update on malignant tumor-related stiff person syndrome spectrum disorders: clinical mechanism, treatment, and outcomes. Front Neurol. 2023; 14:1209302.
7. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21:1165-72.
8. Spear G, Lee K, DePersia A, Lienhoop T, Saha P. Updates in breast cancer screening and diagnosis. Curr Treat Options Oncol. 2024;25: 1451-60.
9. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25:1783-5.
10. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024;35:159-82.
11. Saura C, Tseng LM, Chan S, Chacko RT, Campone M, Manikhas A, et al. Neoadjuvant doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early stage breast cancer and evaluation of βIII-tubulin expression as a predictive marker. Oncologist. 2013;18:787-94.
12. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol. 2023;41:1376-82.
13. Chiu D, Rhee J, Gonzalez Castro LN. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. Antibodies (Basel). 2023;12:50.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

RELATO DE CASO

Segundos tumores primários em cabeça e pescoço: um caso clínico de re-irradiação

Second primary tumors in the head and neck: a clinical case of re-irradiation

Telmo Moedas, Catarina Santana, Raul Colaço, Cláudia de Sá, Filomena Santos*

Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: *Os tumores de cabeça e pescoço apresentam elevada taxa de recidiva loco-regional e segundos tumores primários, com opções terapêuticas limitadas. A cirurgia é o gold standard, mas a re-irradiação surge como alternativa em casos inoperáveis ou adjuvantes.* **Relato de caso:** *Homem de 80 anos com antecedentes de carcinoma pavimentocelular do epiglote tratado em 2012 (cirurgia seguida de quimiorradioterapia), desenvolveu um segundo tumor primário na base da língua após 11 anos. Foi submetido a excisão cirúrgica seguida de re-irradiação com intensidade modulada (66Gy em 33 fracções), obtendo controlo local da doença, com toxicidade aceitável. Aos 6 meses pós-radioterapia, observou-se uma úlcera necrótica na valécula direita identificada como inflamação reativa radiogénica na biópsia. Aos 17 meses, apresentava melhoria significativa da úlcera sem evidência de recidiva.* **Conclusão:** *Este caso destaca os desafios no tratamento de segundos tumores primários em cabeça e pescoço e a eficácia da re-irradiação em doentes cuidadosamente selecionados, assim como, a importância de uma vigilância contínua.*

Palavras-chave: *Radioterapia. Re-irradiação. Tumores de cabeça e pescoço. Segundos tumores primários. Efeitos secundários. Vigilância oncológica.*

Abstract

Introduction: *Head and neck tumors exhibit a high rate of locoregional recurrence and second primary tumors, with limited therapeutic options. Surgery remains the *gold standard*, but re-irradiation emerges as an alternative in inoperable or adjuvant cases.* **Case report:** *An 80-year-old man with a history of squamous cell carcinoma of the epiglottis treated in 2012 (surgery followed by chemoradiotherapy) developed a second primary tumor at the base of the tongue after 11 years. He underwent surgical excision followed by intensity-modulated re-irradiation (66 Gy in 33 fractions), achieving local disease control with acceptable toxicity. At 6 months post-radiotherapy, a necrotic ulcer in the right vallecula was observed and identified as radiation-induced reactive inflammation on biopsy. At 17 months, there was significant improvement of the ulcer with no evidence of recurrence.* **Conclusion:** *This case highlights the challenges in managing second primary tumors in the head and neck region and the efficacy of re-irradiation in carefully selected patients, as well as the importance of continuous surveillance.*

Keywords: *Radiotherapy. Re-irradiation. Head and neck tumors. Second primary tumors. Side effects. Oncologic surveillance.*

***Correspondence:**
Telmo Moedas
E-mail: telmo.moedas@hotmail.com

Date of reception: 31-01-2025
Date of acceptance: 01-04-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000011

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):78-81
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introdução

Os tumores de cabeça e pescoço representam um desafio significativo na oncologia. Apesar dos avanços no tratamento, até 50% dos doentes desenvolve recidiva loco-regional ou segundos tumores primários, sendo as opções terapêuticas limitadas[1,2].

A cirurgia é o *gold standard*, sendo a re-irradiação uma opção terapêutica a considerar, especialmente quando a cirurgia não é possível ou como tratamento adjuvante pós-cirúrgico[1-3].

A re-irradiação é uma abordagem terapêutica complexa e envolve riscos consideráveis de toxicidade, aumentando a probabilidade de efeitos secundários graves, como necrose de tecidos moles ou ósseos, *blowout* da carótida, mielopatia, entre outros[4,5]. Por isso, a seleção cuidadosa dos doentes, bem como o planeamento rigoroso do tratamento, são essenciais para otimizar os resultados e minimizar os riscos[2,3,5].

Nos últimos anos, os avanços das técnicas de radioterapia (RT), como a RT de intensidade modulada (IMRT) e a RT estereotáxica, têm permitido uma re-irradiação mais precisa e segura[2,6,7].

A seleção cuidadosa dos doentes é crucial. Esta baseia-se nas características do tumor, bem como na avaliação prognóstica[2,5]. Ferramentas como a classificação RPA desenvolvida pelo MIRI Collaborative são úteis neste processo[5].

As recidivas que ocorrem na área irradiada em menos de seis meses após o primeiro tratamento de RT apresentam geralmente doença resistente à radiação e, geralmente, não são consideradas candidatas para um segundo tratamento com RT[3].

Os doentes com baixa probabilidade de atingirem uma sobrevivência livre de progressão ou sobrevivência global superior a 2 anos devem ser poupados da morbilidade associada a uma cirurgia agressiva e/ou re-irradiação com dose elevada[3,5]. Nestes casos, recomenda-se priorizar uma abordagem com terapia sistémica combinada com re-irradiação paliativa ou *best supportive care*[3].

Caso clínico

Homem de 80 anos com antecedentes de carcinoma pavimento celular da epiglote, submetido em Março de 2012 a faringolaringectomia supraglótica direita e linfadenectomia cervical bilateral, estádio pT2N2bM0, com margem R1. Realizou quimiorradioterapia adjuvante em Maio de 2012, com dose de 66Gy em 33 frações.

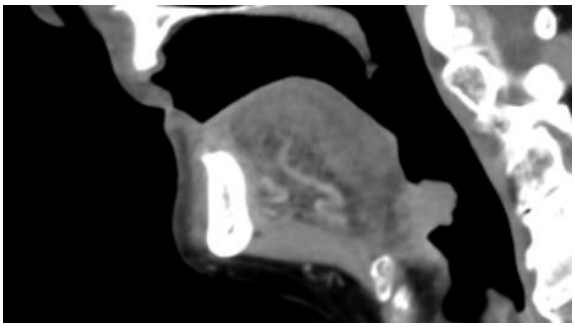


Figura 1. Lesão vegetante na base da língua à direita em TC (corte sagital) antes da RT.

Permaneceu em vigilância sem evidência de doença durante mais de 10 anos.

Em Março de 2023, na consulta de otorrinolaringologia, referiu episódios de hemorragia por via oral com 1 mês de evolução. Ao exame objetivo, foi observada uma lesão vegetante pediculada na base da língua à direita, a qual foi biopsada e cuja histologia revelou epitélio pavimentoso com alterações suspeitas de displasia. A tomografia computorizada (TC) do pescoço identificou uma lesão exofítica captante na base da língua à direita, sem adenopatias laterocervicais (Fig. 1).

Classificado como RPA classe I (melhor prognóstico), o doente foi submetido a excisão da lesão em Abril de 2023. O diagnóstico histológico revelou tratar-se de carcinoma pavimentocelular invasivo de morfologia basalóide, pT1N0, com invasão linfovascular e margem positiva. Posteriormente, foi submetido a re-irradiação com a técnica de IMRT, na dose de 66Gy em 33 frações, sobre o leito cirúrgico (Fig. 2). Durante o tratamento, não apresentou dermatite ou mucosite mas desenvolveu xerostomia e disgeusia grau 2, que melhoraram progressivamente após o término do tratamento.

Na TC de reavaliação, realizada aos 6 meses após RT, não foram identificadas lesões captantes na base da língua, nem sinais de recidiva tumoral ou condronecrose (Fig. 3). No entanto, ao exame objetivo o doente apresentava uma úlcera necrótica na valécula direita. Foi submetido a microcirurgia endolaríngea com biópsia da valécula direita que revelou apenas inflamação reativa radiogénica. Nas avaliações subsequentes observou-se uma melhoria gradual da úlcera. Aos 17 meses de *follow-up* a restante endolaringe permanece sem alterações significativas e não existe evidência clínica e imagiológica de recidiva loco-regional.

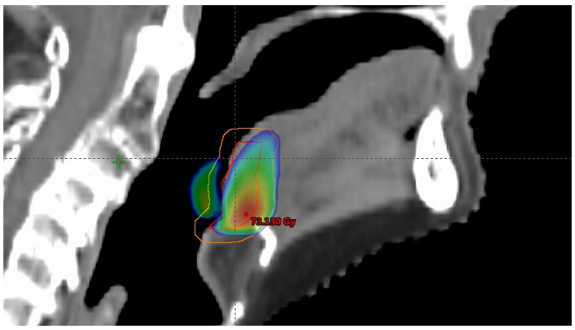


Figura 2. Distribuição da dose de 66Gy em *colorwash* do tratamento de RT (corte sagital).

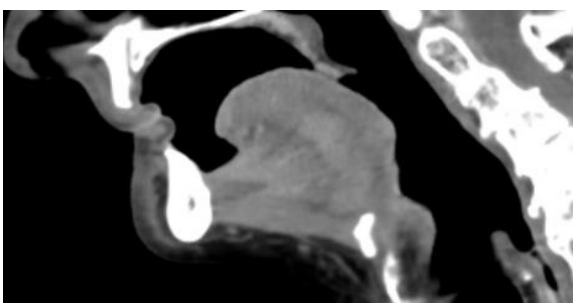


Figura 3. TC (corte sagital) aos 6 meses após RT, sem lesões captantes ou sinais de recidiva.

Discussão

Este caso ilustra os desafios no tratamento de doentes com segundos tumores primários de cabeça e pescoço, particularmente em doentes previamente tratados com cirurgia e RT. A decisão de re-irradiar requer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais[3,5].

A classificação RPA do MIRI *Collaborative* demonstrou ser uma ferramenta valiosa na seleção multidisciplinar do tratamento. No presente caso, a classificação do doente como RPA classe I apoiou a decisão de um tratamento mais agressivo. Estudos demonstram que doentes da classe I apresentam uma sobrevivência global mediana de 30,4 meses após re-irradiação, em comparação com 14,2 meses para a classe II e 5,9 meses para a classe III[2,5]. Esta estratificação é importante para identificar doentes que mais provavelmente se beneficiarão da re-irradiação.

A re-irradiação com IMRT mostrou-se uma opção terapêutica eficaz, permitiu o controlo local da doença, sem evidência de recidiva no primeiro ano e meio de *follow-up*, como descrito na literatura[5,6,7]. A re-irradiação proporciona controlo local e sobrevivência prolongada em doentes cuidadosamente selecionados com tumores de cabeça e pescoço recorrentes ou com um segundo tumor primário[1,3,7]. Uma meta-análise realizada em 2020 demonstrou taxas de controlo local de 51,4% e uma sobrevivência global de 43,2% em 2 anos em doentes com tumores de cabeça e pescoço recorrentes ou secundários submetidos a re-irradiação com IMRT[7]. Estes resultados corroboram a eficácia observada no caso apresentado.

Apesar dos efeitos secundários observados, como xerostomia, disgeusia e necrose de tecidos moles, o doente apresentou boa resposta ao tratamento, com melhoria progressiva dos sintomas. Estes efeitos secundários são consistentes com os riscos conhecidos da re-irradiação[4,8,9]. A toxicidade tardia grau 3 ou superior ocorre em cerca 30% dos doentes re-irradiados, com a osteonecrose sendo a mais comum (11%)[4,8,9]. No entanto, a melhoria progressiva dos sintomas no caso apresentado sugere uma toxicidade aceitável e gerível.

Avanços nas técnicas de re-irradiação, como a RT estereotáxica corporal (SBRT), oferecem novas possibilidades para melhorar os resultados, destacando o potencial de administrar doses mais elevadas com menor toxicidade[3,6].

A vigilância contínua é essencial, não apenas para a deteção precoce de recidivas e segundos tumores primários, mas também no tratamento de complicações tardias[1,3,9].

Conclusão

Este caso demonstra que a re-irradiação pode ser uma opção eficaz no tratamento segundos tumores primários em cabeça e pescoço, em doentes cuidadosamente selecionados, sendo a classificação RPA do MIRI *Collaborative* uma ferramenta útil na seleção multidisciplinar do tratamento.

O uso de técnicas avançadas como IMRT pode proporcionar um controlo local satisfatório com toxicidade aceitável. No entanto, mais estudos são necessários para se otimizar os protocolos de re-irradiação e melhorar os resultados a longo prazo.

Reforça ainda, a importância da vigilância contínua para a deteção precoce de possíveis recidivas, segundos tumores primários ou complicações tardias.

Financiamento

Os autores declaram que nenhum financiamento foi recebido para a preparação deste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores seguiram os protocolos de confidencialidade de sua instituição, obtiveram o consentimento informado dos pacientes e têm a aprovação do Comitê de Ética. Foram seguidas as recomendações das diretrizes SAGER, conforme a natureza do estudo.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Lee HI, Kim JH, Ahn SH, Chung EJ, Keam B, Eom KY, et al. Re-irradiation for recurrent or second primary head and neck cancer. Radiat Oncol J. 2021;39(4):279-287.
2. Ward MC, Koyfman SA, Bakst RL, Siddiqui F, Tsai CJ, Yom SS, et al. Retreatment of recurrent or second primary head and neck cancer after prior radiation: executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;113(3):502-516.
3. Andratschke N, Willmann J, Appelt AL, Alyamani N, Balermpas P, Baumert BG, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus on re-irradiation. Lancet Oncol. 2022;23(10):e438-e448. doi:10.1016/S1470-2045(22)00447-8.
4. Embring A, Onjukka E, Mercke C, Lax I, Berglund A, Bornedal S, et al. Re-irradiation for head and neck cancer: cumulative dose to organs at risk and late side effects. Cancers. 2021;13(13):3173.
5. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the *IMRT* era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):586-594.
6. Gordon K, Smyk D, Gulidov I, Golubev K, Fatkhudinov T. An overview of head and neck tumor reirradiation: what has been achieved so far? Cancers. 2023;15(17):4409.
7. Lee J, Shin I, Kim WC, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: meta-analysis and systematic review. Head Neck. 2020;42(8):2473-2485.
8. Scolari C, Buchali A, Franzen A, Förster R, Windisch P, Bodis S, et al. Re-irradiation for head and neck cancer: outcome and toxicity analysis using a prospective single institution database. Front Oncol. 2023;13:1130331.
9. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. Cancer Treat Rev. 2017;59:79-92.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Conservative therapy in cervical and nasopharyngeal synchronous tumours: case report

Terapêutica conservadora em tumores síncronos do colo do útero e nasofaringe: caso clínico

Sofia Semedo[1]*, Paulo S. Oliva Teles[1,2], Leonor Santos Martins[1,2], Tomás Cabral Dinis[1,2], Bruno Moura Fernandes[1,2], Carolina Carvalho[1], Margarida Borrego[1]

[1]Serviço de Radioterapia, ULS Coimbra; [2]Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal

Abstract

Introduction: *A 68-year-old patient was diagnosed with stage II invasive cervical squamous cell carcinoma (SCC).* **Case report:** *During staging examinations, a stage II non-keratinizing invasive nasopharyngeal SCC was identified. The patient underwent pelvic external beam radiotherapy (EBRT), followed by an external boost to the uterus, parametria, and cervical tumor and margin. Concurrently, EBRT was performed with the simultaneous integrated boost to the nasopharyngeal tumor and nodal regions. During radiotherapy, the patient received weekly chemotherapy with cisplatin, which was suspended due to hematological toxicity. Following this treatment, intrauterine and vaginal brachytherapy was performed. After 2 years of follow-up, there were not any visible lesions on both sites. Imaging studies revealed only one left cervical lymphadenopathy, with a favorable response to treatment.* **Conclusion:** *This clinical case illustrates the feasibility and efficacy of simultaneous treatment of primary cervical and nasopharyngeal stage II tumors, utilizing concurrent chemoradiotherapy, as recommended for both tumors at locally advanced stages.*

Keywords: *Synchronous tumors. Radiotherapy. Squamous cell. Case report.*

Resumo

Introdução: *Uma doente de 68 anos foi diagnosticada com um carcinoma espinhocelular invasivo do colo do útero (estádio II).* **Relato de caso:** *Durante o estadiamento, identificou-se um carcinoma espinhocelular invasivo não queratinizante da nasofaringe (estádio II). A doente realizou radioterapia externa pélvica, seguida de boost dirigido ao útero, paramétrios e tumor com margem. Concomitantemente, efetuou radioterapia externa com boost integrado simultâneo dirigido ao tumor nasofaríngeo e regiões ganglionares. Durante a radioterapia, a doente cumpriu quimioterapia semanal com cisplatina, suspensa por toxicidade hematológica. Posteriormente, realizou braquiterapia intrauterina e vaginal. Aos 2 anos de seguimento, nenhum dos locais apresentava lesões observáveis.* **Conclusão:** *Este caso clínico ilustra a viabilidade e a eficácia do tratamento simultâneo de tumores primários do colo uterino e da nasofaringe em estádio II, utilizando quimiorradioterapia concomitante, conforme recomendado para ambos os tumores em estádios localmente avançados.*

Palavras chave: *Tumores síncronos. Radioterapia. Espinhocelular. Caso clínico.*

***Correspondence:**
Sofia Semedo
E-mail: sofia.semedo97@gmail.com

Date of reception: 04-03-2025
Date of acceptance: 23-04-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000014

Available online: 16-06-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(2):82-86
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

The diagnosis of two or more primary tumors within a time frame of up to 6 months designates them as synchronous tumors, and their incidence has been increasing globally[1]. However, the identification of synchronous squamous cell carcinomas (SCC) of the cervix and nasopharynx remains rare[2,3].

Cervical cancer is one of the most commonly diagnosed cancers in women and still represents a major public health concern. It can be associated with the human papillomavirus (HPV), particularly the oncogenic subtypes HPV-16 and 18[4]. HPV vaccination could potentially eradicate the infection, therefore largely decreasing the incidence of these tumors. In Portugal, the estimated 5-year survival was 91% in 2020, probably due to populational screening and HPV vaccine[5]. The most common symptoms include abnormal vaginal bleeding, mainly after coitus, vaginal discharge, pelvic pain, and dyspareunia. The diagnosis is confirmed by biopsy with SCC being the most frequent histological type, followed by adenocarcinoma. The clinical staging is based on the Féderation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) and the Union for International Cancer Control tumor, Node, and Metastasis Staging Classifications (8th edition)[4].

Nasopharyngeal cancer has a higher incidence in Asian countries but is declining worldwide. In low-incidence areas, it has a bimodal age distribution, with a higher incidence in adolescents and young adults and a second peak after 65 years of age. In higher incidence countries the peak is between 40 and 59 years of age. Survival rates are higher in women, Asian people, and younger patients. The diagnosis is made by endoscopic-guided biopsy of the primary tumor, which can be divided into keratinizing, non-keratinizing (differentiated or undifferentiated), and more rarely basaloid carcinoma. The presence of Epstein-Barr virus (EBV) is associated with nasopharyngeal carcinoma, especially the non-keratinizing type. In endemic areas, positivity for p16 and HPV has been reported in up to 8% of non-keratinizing undifferentiated carcinoma, with a better prognosis than the EBV-related cases. In other geographic areas, this association is less pronounced, with HPV being more related to keratinizing carcinoma. Despite current data, the role of HPV in carcinogenesis and cancer progression remains unclear. The clinical staging relies on the American Joint Committee on Cancer Staging Classification 8th edition. The most accurate examinations are magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography with the Fludeoxyglucose F18 radiotracer (PET-CT 18F-FDG) for local and distant involvement, respectively[6].

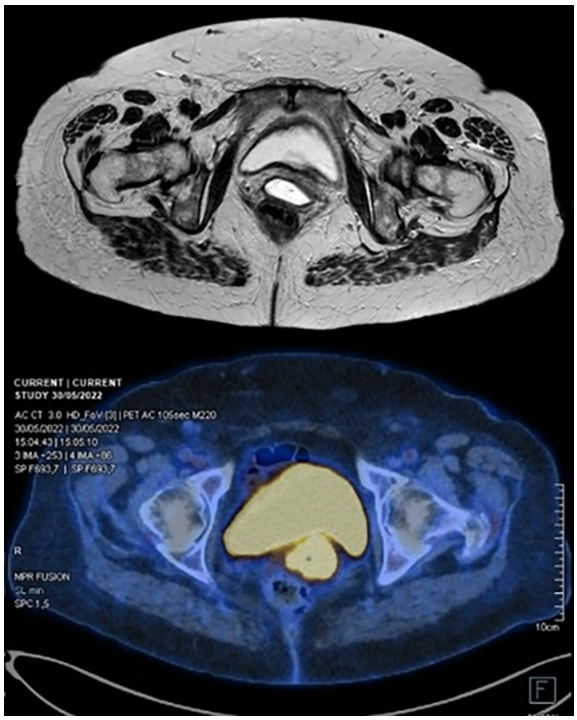


Figure 1. Cervical stage IIB cancer diagnosis in magnetic resonance imaging (top), and positron emission tomography computed tomography with the fludeoxyglucose F18 (below).

The clinical case described below illustrates the feasibility and efficacy of simultaneous treatment for primary tumors of the cervix and nasopharynx at stage II. As stated before, for both, treatment at locally advanced stages is based on a combination of radiotherapy and concurrent chemotherapy with cisplatin as the first-line treatment[2,3,7].

Clinical case

Patient, female, 68 years old, previously healthy, presented with a 2-month history of vaginal bleeding, initially only during intercourse. On the physical examination, it was identified as a vegetating, friable, and very hemorrhagic lesion on the cervix. A tamponade needed to be performed. On the laboratory results, both CA125 and SCC tumoral markers were elevated.

A biopsy of the lesion was done, which revealed an HPV-positive, moderately differentiated SCC. The staging was completed with a pelvic MRI and a PET-CT 18F-FDG (Fig. 1). The tumor had 35 mm of maximum diameter, invaded the upper third of the vagina, and

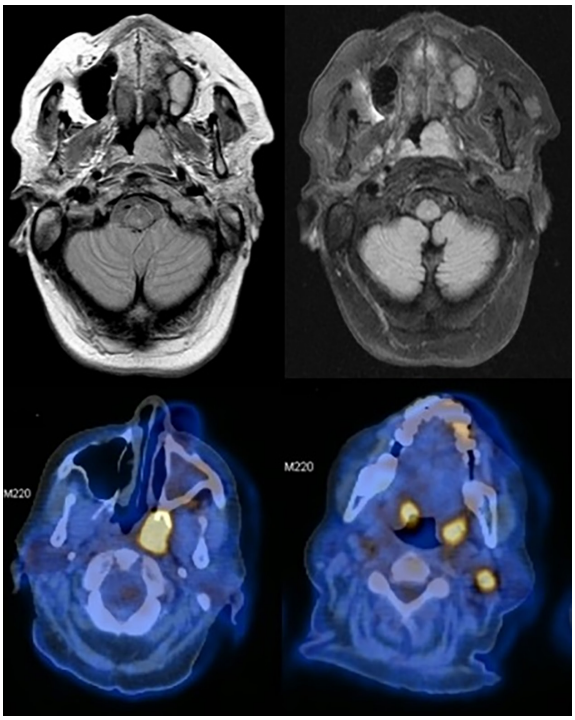


Figure 2. Nasopharyngeal stage II cancer diagnosis in magnetic resonance imaging (top), and positron emission tomography computed tomography with the fludeoxyglucose F18 (below).

extended to the anterior and inferior parametrium and paracolpos. The lesion was therefore classified as a cT2bN0M0, Stage IIB (FIGO 2018).

As a useful staging tool for these types of tumors, a PET-CT 18F-FDG was performed and identified a suspicious lesion in the nasopharynx along with left cervical lymphadenopathy (level IIa) (Fig. 2). It had a maximum diameter of 19 mm and a maximum standardized uptake value (SUVmax) of 20.0. The adenopathy was 10mm and had an SUVmax of 7.1. An evaluation from otorhinolaryngology was asked and at observation, it was identified a left nasopharyngeal mass. A biopsy was performed and was compatible with an EBV-positive non-keratinizing SCC. Finally, a cranioencephalic and nasopharyngeal MRI was performed to assess locoregional staging (Fig. 2). It showed a lesion centered on the mucosal planes, without any apparent invasion of the deep muscular planes. This second tumor was therefore clinically staged as a cT1N1M0 (Stage II). The case was discussed in a multidisciplinary meeting involving gynecology, head and neck surgery, oncology, and radiation oncology attending specialists.

The patient underwent pelvic external beam radiotherapy (EBRT) with a total dose of 50.4 Gy delivered in 28 fractions (1.8 Gy / fraction), followed by a boost to the uterus, parametria, and cervical tumor and margin with an additional 9 Gy in 5 fractions (1.8 Gy/fraction).

Concurrently, EBRT was performed with a simultaneous integrated boost in 33 fractions: 69.96 Gy (2.12 Gy / fraction) to the nasopharyngeal tumor and margin, 66 Gy (2 Gy / fraction) to the left cervical lymphadenopathy (level IIa), and 59.4 Gy (1.8 Gy / fraction) to the nasopharynx, cranial base, parapharyngeal spaces, inferior part of the sphenoidal sinus, posterior part of the nasal fossae and of the maxillary sinuses, and bilateral cervical lymph nodes (levels Ib-V and VIIa). Both treatments were planned using volumetric-modulated arc therapy (VMAT).

The patient received concurrent chemotherapy with a dose of weekly cisplatin 40 mg/m^2, which was suspended after 4 cycles due to hematological toxicity with G2 anemia, G3 leukopenia, thrombocytopenia, and G1 neutropenia, according to CTCAE v5.0[8].

On the 6th and 14th days following the completion of EBRT, intrauterine and vaginal brachytherapy (BT) was performed, delivering 14 Gy in 2 fractions (7 Gy / fraction).

Due to G2 weight loss, oral mucositis, and G3 anorexia, the patient underwent nasogastric intubation. Furthermore, the patient presented with radiation G2 dermatitis and xerostomia, and G1 diarrhea.

Approximately 3 weeks after treatment, mucositis had been resolved, and the nasogastric tube was removed. The patient experienced hypoacusia from 6 weeks to 8 months after treatment. Body weight started to gradually improve 1 year after treatment, with 48 kg by this time. The main symptoms remaining are xerostomia and anorexia, G2. Moreover, the patient presented a fungal infection in the left maxillary sinus, which was surgically treated 10 months after our treatment, with complete recovery.

After 2 years of follow-up, the patient exhibited a favorable clinical response. On physical examination, no lesions were observed in the cervix or nasopharynx. The follow-up imaging studies have been conducted with PET-CT 18F-FDG (Fig. 3) and MRI (Fig. 4), starting 2 months after the treatment. These exams showed only one left cervical lymphadenopathy, without other expansive formations, but presenting favorable morphological and metabolic responses. Consequently, the multidisciplinary team has decided not to perform a biopsy of this remaining adenopathy.

Discussion

In the absence of international guidelines, the therapeutic decision was based on the combination of the

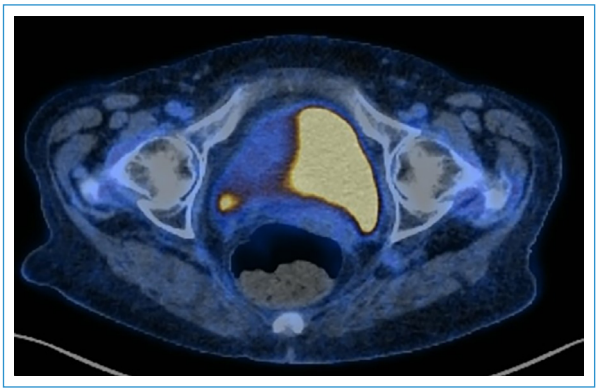


Figure 3. Post-treatment positron emission tomography-computed tomography with the fludeoxyglucose F18 (pelvis).

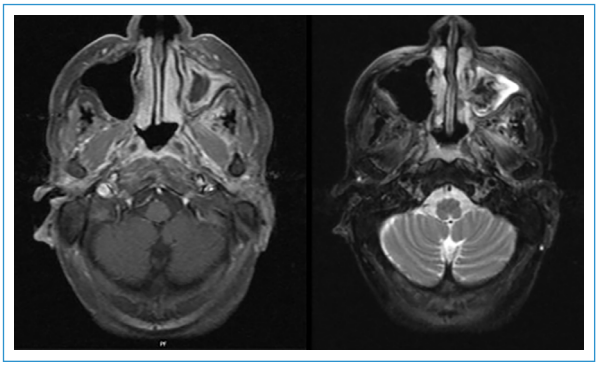


Figure 4. Post-treatment magnetic resonance imaging (nasopharynx).

protocols for each tumor, considering their characteristics and clinical experience. However, the simultaneous treatment of both tumors can be challenging to manage due to the risk of cumulative toxicity.

For both tumor locations, the use of advanced radiotherapy technologies such as VMAT and image-guided radiation therapy is essential to ensure target coverage and minimize toxicities[2,3]. Regarding the pelvic area, VMAT is useful in minimizing the dose to the bowel, bladder, rectum, femoral heads, kidneys, and spinal cord and to reduce hematologic toxicity[3]. On the nasopharynx, the use of VMAT has shown to be superior to conventional EBRT techniques in 5-year overall survival and 5-year local control. Moreover, less late toxicity has been reported with VMAT, such as xerostomia, trismus, and temporal lobe injury, favoring a better quality of life in long-term survivors[2].

In local advanced cervical cancer, definitive treatment with concurrent chemoradiotherapy has been shown to improve both disease-free survival and overall survival compared to other treatment modalities. Definitive EBRT with a dose of 40-50 Gy is applied to the primary tumor, parametria, uterosacral ligaments, 3 cm of vaginal margin, and regional lymphatics at risk. In this case, with clinically negative nodes, the targets should cover the entirety of the external iliac, internal iliac, obturator, and presacral nodal basins. An additional boost can be administered to the primary tumor and/or involved nodes, as it was done in this case. BT is preferentially performed during the latter part of treatment to enable enough tumor regression. It is usually performed using an intracavitary approach, with an intrauterine tandem and vaginal colpostats[3]. In this case, BT was performed by introducing an intrauterine catheter into the uterine cavity, and two vaginal catheters at the level of the fornix and using a microSelectron high dose-rate Iridium-192 source.

EBRT is an essential part of the curative treatment of nasopharyngeal carcinoma. EBRT is commonly directed at the primary tumor, involved nodes, and nodal regions at risk of microscopic spread bilaterally. A total dose of 70 Gy is recommended for the eradication of macroscopic disease and a dose of 50-60 Gy for the regions at risk, delivered with conventional or hypofractionated dose schemes with a total of 33-35 fractions. VMAT can be applied with a simultaneous integrated boost, or with a sequential boost with similar clinical outcomes and toxicities[2].

In cervical cancer, concurrent chemotherapy is administered using a dose of weekly cisplatin 40 mg/m^2[2,3]. In nasopharyngeal stage II disease, it is recommended to associate concurrent chemotherapy with high-dose cisplatin of 100 mg/m^2 every 3 weeks (1st, 22nd, and 43rd days of treatment) with a cumulative dose above 200 mg/m^2. However, if there are particular concerns regarding toxicity, a weekly dose of cisplatin 40 mg/m^2 has also an impact on overall survival; however, with inferior results compared to the first dose scheme[2,7,9]. In this case, there was an indication for using cisplatin as the first line of treatment, but, at the same time, there were special concerns regarding toxicity on both sites. Therefore, we adopted the weekly cisplatin scheme.

During follow-up, clinical examinations should be performed periodically to assess late toxicities. In our case, the use of special planning techniques, such as VMAT, enabled the appliance of highly conformal dose distributions to the target volume. Therefore, we were able to ensure the sparing of normal tissues and the management of adverse effects. Regarding evaluation of tumoral response, nasopharyngeal and skull MRI should be performed every 6 months for the first 3 years after treatment.

Regarding the limitations of this clinical case, it should be mentioned that EBV was only identified in the histological study of the cervical tumor. Therefore its values were not controlled on peripheral blood tests.

Conclusion

The described case illustrates the efficacy of chemoradiotherapy in the approach to two synchronous primary tumors. However, given the scarcity of literature in this clinical context, the need for discussion in a therapeutic decision-making meeting is emphasized, to allow the development of a personalized treatment plan.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. Medicine (Baltimore). 2017;96:e6799.
2. Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Birkeland AC, Brizel DM, Busse PM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and Neck Cancers. [NCCN guidelines®]; 2024.
3. Abu-Rustum NR, Campos SM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cervical Cancers. [NCCN Guidelines®]; 2024.
4. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28 Suppl 4: iv72-83.
5. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. Portugal: Perfil de Saúde do País 2021. Paris: OECD Publishing; 2021.
6. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2021;32:452-65.
7. Lee AW, Tung SY, Ngan RK, Chappell R, Chua DT, Lu TX, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. Eur J Cancer. 2011;47:656-66.
8. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
9. Loong HH, Ma BB, Leung SF, Mo F, Hui EP, Kam MK, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2012;104:300-4.