

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

■ **Jovens Adultos com Cancro em Portugal: um inquérito pelo Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO**

■ **Artigos Originais**

20º Congresso Nacional de Oncologia - Premiados

■ **Casos Clínicos**

■ **Perspetiva**

Índice

Editorial	3
A equipa editorial da Revista Portuguesa de Oncologia	
Conselho editorial	4
Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO	
■ Jovens Adultos com Cancro em Portugal: um inquérito pelo Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO Marta Almeida, Andreia Coelho, Ana Ferreira, António Silva, Daniela Macedo, Hugo Vasques, Sérgio Chacim, Cátia Noronha, Margarida Brito	5
Artigos originais	
20º Congresso Nacional de Oncologia – Premiados	
■ Four cases of mesonephric adenocarcinoma of the cervix: a rare histology Susana P. F. Costa, Pedro Rodrigues Veiga, Carla Bartosch, Luísa Carvalho, Lurdes Salgado	13
■ Neoadjuvant Concurrent Chemoradiation for High-Risk Adult Soft Tissue Sarcoma - 19 Years of a Single Institution Experience Tomás Cabral Dinis, Paulo S. Oliva Teles, Leonor Santos Martins, Inês Félix Pinto, Bruno Moura Fernandes, António Silva, Paulo Tavares, José Casanova, Margarida Borrego	18
■ Que outra utilidade clínica poderão ter as ascites no carcinoma do ovário? Mariana Nunes, Diana Nunes, Verónica Ferreira, Cláudia Lobo, Paula Monteiro, Miguel Henriques Abreu, Carla Bartosch, Sara Ricardo	25
■ Cancer searching after unprovoked Thromboembolism – still a clinical controversy Joana Carvalho Mendonça, Ana Luísa Campos, João Martins, Ana Barbosa, Ana Sofia Rolo, Liliana Oliveira, Carolina Carvalho, Ilda Faustino, Alexandra Teixeira, Amílcar Mesquita, Camila Coutinho	31
Casos clínicos	
■ Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy: A new weapon has been deployed in Portugal Catarina Barata, Ricardo Ferreira, Beatriz Draiblate, Filipe Pereira, Eva Brysch, Ângelo Nobre	35
■ Re-irradiação no cancro do colo do útero recidivante Sara Simões, Sofia Ramos, Marina Amorim, Mário Esteves Leal, Carlos Fardilha, Paulo Costa	39
■ Paraganglioma – Fatores preditores de maior agressividade Carina M. Teixeira, Miguel Barbosa, Maria João Ribeiro, Elisabete Rodrigues, Catarina Fernandes	42
■ Challenging case of severe hepatotoxicity with ribociclib Camila Oliveira, Luísa Queiróz, Marta Almeida, Ricardo Fernandes, Cláudia Caeiro	46
Artigo de Perspetiva	
■ Metadona – uma opção na dor oncológica complexa? Celeste Gonçalves, Natália Loureiro, Marta Pinto dos Santos, Ana Silva	49

ISSN 2976-0062

Direção**Presidente:** Prof. Dr. J. L. Passos Coelho, Hospital da Luz Lisboa**Presidente-Eleito:** Dr. Nuno Bonito, IPO de Coimbra**Secretária:** Dra. Cláudia Caeiro, ULS de Braga**Tesoureira:** Dra. Joana Rodrigues, ULS de Coimbra**Vogal:** Dra. Margarida Brito, IPO de Lisboa**Vogal:** Dra. Marta Pinto, ULS Viseu Dão-Lafões**Vogal:** Dra. Sara Alves, IPO do Porto**Assembleia Geral:****Presidente:** Dra. Leonor Ribeiro, ULS Lisboa Norte/ULS de Santa Maria**Vogal:** Dr. Ricardo Veiga, Hospital da Luz Lisboa**Vogal:** Dra. Inês Nobre Góis, ULS de Coimbra**Conselho Fiscal:****Presidente:** Dr. Pedro Madeira, IPO de Coimbra**Vogal:** Dr. Pedro Simões, ULS de Loures-Odivelas**Vogal:** Dr. Renato Cunha, ULSTMAD

N.º Depósito legal 524902/23

Propriedade:

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence,

Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra;

Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165;

E-mail: direccao@sponcologia.pt; Website: www.sponcologia.pt

Correspondência:

Editores-Chefes da Revista Portuguesa de Oncologia -

Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1,

3000-377 Coimbra, Portugal;

Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165;

E-mail: revistaspo@sponcologia.pt

Submissão de artigos:

Consultar o website da SPO: www.sponcologia.pt no menu REVISTA SPO

Edição, coordenação e produção:

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence,

Rua S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra, Portugal

Regras editoriais

A **Revista Portuguesa de Oncologia**, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia, é uma publicação científica na área oncológica (clínica e investigação). Publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, imagens em Oncologia, estudos de farmacoeconomia, investigação em serviços de saúde, artigos especiais e cartas ao editor.

Os artigos podem ser redigidos em português ou em inglês.

Todos os artigos que não estejam de acordo com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificação antes de serem apreciados pelo conselho editorial. Aqui você encontrará um resumo das regras editoriais. Por favor, para mais detalhes, consulte a página: <https://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>

Os artigos devem ser submetidos em formato digital na plataforma presente no site da SPO ou enviados para revistaspo@sponcologia.pt, acompanhados por um formulário devidamente preenchido e assinado.

Os autores podem solicitar o formulário utilizando o mesmo endereço eletrónico ou baixá-lo através do site web <https://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>.

Para a redação dos artigos os autores devem utilizar o programa Word para Windows (ou compatível), tipo de letra calibri, tamanho 11, texto justificado, avanço da primeira linha de 1,25 cm, espaçamento simples 6 pto (depois), margens das folhas: superior e inferior – 2,5 cm, esquerda e direita – 3 cm. As imagens devem ser enviadas num ficheiro adicional em formato JPEG ou TIFF com resolução de 300 dpi.

Após envio de proposta de alteração do artigo, por parte dos revisores da Revista Portuguesa de Oncologia, os autores devem enviar uma versão revista do artigo, utilizando a função de registo de alterações (*track changes*) do Word (ou compatível) **num prazo de 10 dias**.

Os textos devem ter a seguinte estrutura:

PÁGINA 1

- **Título** em português e em inglês (menos de 130 caracteres com espaços) – deve ser uma descrição breve sobre o conteúdo do artigo.
- **Nome dos autores** pela seguinte ordem: nome próprio, seguido do apelido (máximo dois nomes).
- **Filiação dos Autores**.

- **Instituição, Serviço, Cidade ou País** onde foi desenvolvido o trabalho.
- **Financiamentos e conflitos de interesses**.
- **Nome, morada, telefone e e-mail do autor para correspondência**.
- **Título breve para rodapé**.

PÁGINA 2

- Título.
- Resumo em português e em inglês. Estrutura do resumo: a) Objetivos, b) Métodos, c) Resultados e d) Conclusões. Máximo 842 caracteres (com espaços).
- Palavras-chave em português e em inglês. Máximo de 5 palavras-chave, de acordo com o Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH).

PÁGINA 3 E SEQUENTES

Artigos originais e revisões: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Casos clínicos: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Caso clínico, c) Discussão e d) Referências. Máximo 15.000 caracteres (com espaços) e não deve exceder 8 figuras e/ou tabelas.

As legendas das figuras e das tabelas não devem ultrapassar os 98 caracteres (com espaços).

Artigos especiais: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Investigação em serviços de saúde: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução, b) Métodos, c) Resultados, d) Discussão, e) Conclusões e f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Imagens em oncologia: não devem exceder as 6 figuras. Devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF – 300 dpi. Texto explicativo não deve ultrapassar os 2.500 caracteres (com espaços).

Cartas ao editor: comentário crítico a um artigo publicado na Revista Portuguesa de Oncologia. Máximo 4.000 caracteres (com espaços).

AGRADECIMENTOS

Quando aplicável, todos os trabalhos devem conter uma secção de agradecimentos, antes das referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem ser numeradas pela ordem de aparecimento no texto e assinaladas em *superscript*.

Editorial

O presente número conta com um trabalho original do Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Criado em abril/2022, este grupo, constituído por hematologistas, oncologistas, radioncologistas, cirurgiões e ortopedistas, tem como principais objectivos a caracterização desta população e a identificação quer dos meios disponíveis, quer das principais carências, na abordagem dos adultos jovens com cancro.

A aplicação de um questionário a profissionais de saúde reforçou a necessidade de incrementar a formação nesta área e reforçar a cooperação entre instituições.

Espera-se que este estudo contribua para nos despertar para esta lacuna e desencadear os esforços necessários para a colmatar.

*A equipa editorial da
Revista Portuguesa de Oncologia*

Conselho editorial



Revista Portuguesa de Oncologia
Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia
The Journal of the Portuguese Society of Oncology

Conselho Editorial

Editor-chefe

Cláudia Caeiro

Editor Adjunto

Catarina Fernandes

Editores

Alicia Guadalupe

Amanda Nobre

Andreia Capela

Carolina Carvalho

Cristina Sarmiento

Filipa Silva

Isabel Domingues

Isabel Sousa

Marta Almeida

Renato Cunha

Susana Sousa

Tiago Ramos

Artigo original

Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO

Autores:

Marta Almeida¹, Andreia Coelho², Ana Ferreira³, António Silva⁴, Daniela Macedo⁵, Hugo Vasques⁶, Sérgio Chacim³, Cátia Noronha⁷, Margarida Brito⁶

Afilição:

1. ULS de Braga
2. ULS de São João
3. Instituto Português de Oncologia do Porto
4. Instituto Português de Oncologia de Coimbra
5. Hospital dos Lusíadas Lisboa
6. Instituto Português de Oncologia de Lisboa
7. Sociedade Portuguesa de Oncologia

ORCID:

Marta Almeida – 0009-0007-0718-5502

Autor para correspondência:

Marta Almeida
ULS de Braga
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal
marta.helena.almeida@gmail.com

Recebido/Received: 2024-04-06

Aceite/Accepted: 2024-04-07

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Jovens Adultos com Cancro em Portugal: um inquérito pelo Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO

Young Adults with Cancer in Portugal: a survey by the Young Adult Study Group with Cancer from SPO

Resumo

Os adultos jovens com cancro (AJC) representam um desafio devido às suas características únicas que exigem cuidados específicos. Uma pesquisa ESMO-SIOPE revelou que, na Europa, há uma prestação subótima e dispar nos cuidados fornecidos aos AJC, pelo que urge avaliar o estado dos mesmos no sistema de saúde Português.

O Grupo de Estudos do AJC da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) realizou um inquérito para avaliar as necessidades dos médicos e disponibilidade de recursos disponíveis para os AJC em Portugal.

Realizou-se um questionário *on-line*, enviado entre março-abril/2023 para médicos que tratam AJC em Portugal com recurso a base de *e-mails* da SPO. O mesmo foi baseado no questionário da ESMO-SIOPE-9 e centrado na demografia, formação médica, investigação e acessibilidade dos AJC a cuidados especializados.

Foram recebidos 182 questionários de todas as regiões de Portugal, sendo a maioria médicos de hospitais terciários (67%) e oncologistas (62%). Cerca de 64% acompanhavam 1-20 AJC, sendo o cancro de mama (53%) o mais frequente. A maioria referiu poder encaminhar AJC para Psicologia (96%) e Genética (81%), mas 16% reportaram inacessibilidade às consultas de Fertilidade e 50% de Oncosexologia. Aproximadamente 84% não dispunha de terapia ocupacional/grupo de apoio para AJC. Igualmente, 92% e 95% negaram ter acesso a grupo de apoio para cuidadores de AJC ou para médicos, respetivamente. Consulta de sobreviventes não estava disponível para 81% dos médicos, mas 89% admitiram a sua necessidade na prática clínica. Apenas cerca de 7% dos médicos inquiridos tinham algum tipo de formação específica.

Os resultados demonstraram escassez de recursos nos cuidados, formação e investigação sobre AJC em Portugal. Especial atenção deve ser dada à criação de uma rede específica comprometida com a abordagem dos AJC, além de apoio aos seus cuidadores e profissionais de saúde.

Palavras-chave: Adulto Jovem com Cancro; Sistema de Saúde Português; Multidisciplinaridade; Formação Pós-Graduada; Grupo de Estudos do AJC da Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Abstract

Young adults with cancer (YAC) pose a challenge due to their unique characteristics that require specialized care. An ESMO-SIOPE survey revealed that in Europe, there is suboptimal and uneven provision of care for YAC, highlighting the need to assess their status in the Portuguese healthcare system.

The Portuguese Group of YAC developed a questionnaire to assess the needs of physicians and available resources for YAC in Portugal.

Online questionnaire was sent between march-april 2023 to physicians treating YAC in Portugal, using the SPO email database. It was based on the ESMO-SIOPE-9 questionnaire and focused on demographics, medical training, research and accessibility of YAC to specialized care.

In total 182 questionnaires were received from all regions of Portugal, with the majority being physicians from tertiary hospitals (67%) and oncologists (62%). About 64% reported following 1-20 YAC, with breast cancer (53%) being the most frequent. The majority stated they could refer YAC to Psychology (96%) and Genetics (81%), but 16% reported inaccessibility to Fertility and 50% to Oncosexology consultations. Approximately 84% did not have occupational therapy/support groups for YAC. Likewise, 92% and 95% stated they did not have access to support groups for caregivers of YAC or for physicians, respectively. Survivor Clinic was not available for 81% of the physicians, but 90% acknowledged its necessity in clinical practice. Only 7% of physicians had received any form of specific training in YAC management.

Key-words: Young Adult with Cancer; Portuguese Health System; Multidisciplinary; Postgraduate Training; AJC Study Group of the Portuguese Society of Oncology.

Introdução

O cancro nos jovens adultos é considerado uma entidade distinta dos cancros pediátricos e dos adultos, dadas as características inerentes a esta faixa etária que apresenta particularidades únicas.

O cancro nestas idades corresponde a 2-4% de todas as neoplasias malignas, e sua incidência tem vindo progressivamente a aumentar.^{1,2} Habitualmente, o diagnóstico é tardio, tendo um profundo impacto no doente e sua família, bem como na sua actividade profissional, social e actividades diárias. Quando comparado com o cancro na população adulta, o cancro nesta faixa etária não tem apresentado melhorias significativas de sobrevivência.³

Os desafios na abordagem destes doentes são múltiplos, e incluem questões como a oncofertilidade e oncossexologia, o impacto psicossocial e socioeconómico do cancro, a necessidade de maior conhecimento biológico desta doença, e as sequelas tardias dos tratamentos.^{4,5} Atendendo a estes factores, os doentes adultos jovens necessitam de ser acompanhados por especialistas treinados, em centros capacitados, numa base de multidisciplinaridade. Nestes doentes, torna-se ainda mais imperativo efectuar tratamentos com intuito radical, mas sem correr o risco de sobre tratar, na tentativa de prevenir a toxicidade a médio/longo prazo.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a definição de adolescente compreende as idades de 13 a 19 anos, inclusive, tendo os adultos jovens idades entre os 15 e os 39 anos.

Na maioria dos sistemas de saúde, o limite superior para doentes pediátricos é 14 anos de idade, pelo que as directrizes e revisões internacionais referentes aos doentes adultos jovens com cancro apresentam idades compreendidas entre 15 e 39 anos.⁶ Contudo, verificam-se variações nesta definição nos diferentes países e culturas. Excluindo causas como homicídio, suicídio e acidentes, o cancro é a principal causa de morte médica nesta faixa etária.⁷

O cancro em adultos jovens constitui também uma entidade distinta, no que se refere ao diagnóstico, muitas vezes mais tardio^{8,9}, bem como ao tratamento, atendendo ao seu comportamento biológico e subsequente sensibilidade aos tratamentos, comparativamente à sua ocorrência na idade pediátrica ou adulta.¹⁰ Enquanto na idade pediátrica a carcinogénese decorre de factores genéticos e na idade adulta mais frequentemente de factores ambientais, no AJC verifica-se a contribuição dos dois factores.^{11,12} Os dez tumores mais frequentes no AJC são: leucemia, linfoma, tumores do sistema nervoso central, tumor ósseo, sarcoma de tecidos moles, tumor de células germinativas, melanoma e carcinoma da mama, colórectal e tireóide; juntos constituem cerca de 90% de todos os tumores nesta população, nos países desenvolvidos, sendo que linfoma, tumor de células germinativas e carcinomas correspondem a 50%.¹³

O aumento de incidência de AJC conduzirá a maior número de longos sobreviventes, atendendo à baixa mortalidade verificada nesta faixa etária por outras causas.¹⁴ Desse modo, vários problemas surgem neste grupo que incluem o impacto da doença e seu tratamento sobre a fertilidade, função cognitiva e saúde mental, bem como os efeitos tardios como a toxicidade cardíaca, renal ou o surgimento de segundos tumores primários.^{15,16} No sentido de prevenir e detectar precocemente e minimizar essas toxicidades, diversas sociedades elaboraram protocolos de seguimento dos AJC.¹⁷

As circunstâncias e necessidades específicas dos AJC estão amplamente reconhecidas pelas diversas sociedades, sendo que, em 2013, nos Estados Unidos, um grupo de peritos avaliou a evidência científica publicada e elaborou um documento com os passos seguintes prioritizados.¹⁸ Em 2016, a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) conjuntamente com a Sociedade Europeia de Oncologia Pediátrica (SIOPE) criaram um grupo de trabalho dedicado ao Adolescente e Adulto Jovem com Cancro. Em abril de 2022, foi formado o Grupo de Estudos do AJC da SPO constituído por médicos de Hematologia, Oncologia Médica, Radioncologia, Cirurgia e Ortopedia. Este grupo que reúne bimensalmente tem como principais objectivos: caracterizar a epidemiologia, biologia e sobrevivência do cancro no adulto jovem em Portugal, caracterizar o percurso do AJC e identificar disparidades no acesso a serviços oncológicos que providenciam uma abordagem especializada e multidisciplinar das necessidades específicas destes doentes, e promover o acesso dos doentes a cuidados multidisciplinares, centros de saúde reprodutiva, consultas de Psico-oncologia e Onco-sexologia, rastreio genético, ensaios clínicos e, quando indicado, a cuidados paliativos adaptados à idade.

Em 2017, a ESMO-SIOPE realizou um questionário *on-line* no sentido de perceber qual a formação dos médicos que tratam esta população de doentes oncológicos, bem como quais os cuidados disponíveis nas suas instituições. Este questionário mostrou que, na Europa, existe sub aprovisionamento e disparidades nos cuidados médicos prestados a este grupo de doentes.¹⁹

Atendendo a que esta população se inclui na prática clínica dos diferentes departamentos que tratam doentes com cancro em Portugal, o Grupo de Estudos do AJC da SPO pretendeu realizar um inquérito no sentido de aferir os serviços específicos disponíveis e a formação dos clínicos para esta população em particular. O objectivo foi identificar áreas deficitárias na abordagem destes doentes, e a partir daí definir actividades e intervenções que possam melhorar o cuidado dos mesmos.

A definição de cancro nos adultos jovens do Grupo de Estudos do AJC da SPO inclui doentes dos 18 até aos 39 anos. O inquérito foi dirigido a todos os médicos que tratam doentes adultos jovens com cancro em Portugal.

Métodos

Entre março-abril de 2023, a SPO realizou um questionário anónimo *on-line* enviado para médicos que tratam AJC em Portugal com recurso a uma base de dados criada para o estudo, que incluía a lista de contactos da SPO e contactos adicionais dos membros do grupo de trabalho. O questionário, que se encontra em anexo, foi elaborado pelos membros do grupo de trabalho baseando-se no questionário já referido da ESMO-SIOPE-9¹⁹ e abordava questões centradas na demografia, formação médica, investigação e acessibilidade dos AJC a cuidados especializados. O programa utilizado na sua elaboração foi o Google Forms (<https://www.google.com/forms/about/>) através do qual foi também feita a análise descritiva.

Resultados

Foram recebidos 182 questionários de médicos de todas as regiões de Portugal, verificando-se que a maioria (51%) exerce a sua actividade na área metropolitana de Lisboa, seguido do Norte (30%) e Centro (10%). Dos profissionais, 37% trabalham num centro universitário/hospital central público, 30% num centro oncológico público e 22% num hospital distrital público. Relativamente ao sector privado, 8% trabalham num hospital privado e 7% num centro oncológico privado. A maioria (76%) dos profissionais é do género feminino, e tem idade inferior 40 anos (50%); apenas 12% dos profissionais com mais de 60 anos responderam ao questionário. As especialidades mais representadas foram a Oncologia (62%), Hematologia (13%) e Cirurgia Oncológica (8%). Responderam também internos de especialidade (8%), radioncologistas (4%) e medicina paliativa (2%). A maioria dos clínicos avalia até 20 AJC na sua consulta (64%) e apenas 16% têm mais de 50 AJC.

Relativamente aos cancros mais frequentes em seguimento, a maioria referiu cancro da mama (53%), seguido de cancro gastrointestinal (40%) e tumores de células germinativas (19%). (Fig. 1)

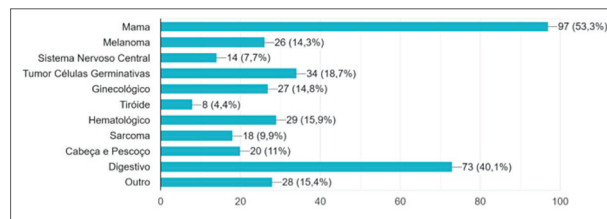


Figura 1. Cancros mais frequentes acompanhados na consulta.

A maioria dos clínicos que responderam ao inquérito refere considerar que se encontra alerta para as especificidades da abordagem dos AJC (76%). A disponibilidade reportada de consultas específicas para AJC, na sua instituição ou através de protocolo de referência para outra instituição, encontra-se descrita na Fig. 2.

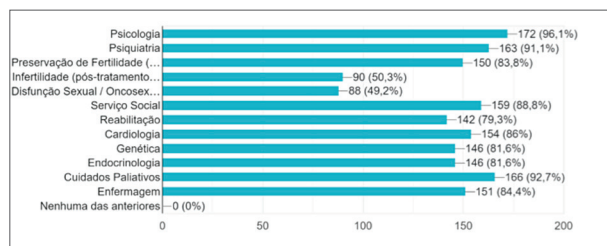


Figura 2. Disponibilidade de consultas e/ou serviços para referência de AJC na sua instituição ou através de protocolo de referência para outra instituição.

Das especialidades disponíveis, a consulta mais referenciada é a de Psicologia (86%), seguida de Preservação de Fertilidade (75%) e Genética (66%) (Fig. 3).

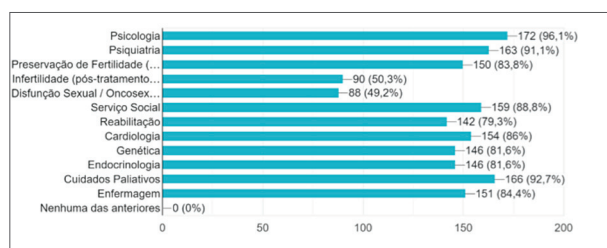


Figura 3. Consultas especializadas disponíveis na Instituição para as quais habitualmente são referenciados os AJC.

Especificamente quando questionados sobre a disponibilidade de terapia ocupacional e grupos de suporte para AJC, aproximadamente 84% responderam que não dispunham na sua instituição, mas 21% referencia para consultas de terapia ocupacional/grupos de suporte no exterior. Igualmente, 92%

e 95% negaram ter acesso a grupo de apoio para cuidadores de AJC ou médicos, respectivamente, sendo que apenas 14% referenciaram para grupos de apoio exteriores à instituição. Quando se verifica necessidade de internamento, 96% referem que os AJC são internados em enfermaria de adultos.

Quando diagnosticados câncros típicos da infância, 60% dos clínicos discute os casos com centros oncológicos pediátricos. A maioria dos clínicos (75%) refere pesquisar ensaios clínicos para a inclusão dos AJC da sua consulta; também a maioria (80%) é sensível à cardiotoxicidade das terapêuticas antineoplásicas e tem como rotina avaliar os factores de risco cardiovascular, bem como recomendar hábitos de vida saudável como: cessação tabágica (97%), actividade física (96%), redução do consumo de álcool (84%), participação em programas de rastreios oncológicos aplicáveis (76%), perda de peso (73%) e actualização do plano de vacinação (54%).

Verificou-se que não se encontra disponível uma consulta especializada para sobreviventes de cancro em adultos jovens na instituição de 81% dos inquiridos, sendo 90% a favor da sua criação. Apenas 7% dos médicos se encontram a frequentar algum tipo de formação específica na abordagem de doentes AJC, como mestrados, pós-graduações, *workshops* ou cursos, contudo, 91% manifestaram interesse em participar.

Discussão

No presente inquérito, o Grupo Português de AJC procurou identificar conhecimento e sensibilidade por parte dos clínicos que tratam estes doentes, bem como as suas limitações na prestação de melhores cuidados.

Os clínicos que responderam ao inquérito são tendencialmente mais jovens e, possivelmente, mais sensíveis à temática e alertas para as especificidades do tratamento dos AJC. Verificou-se também que, apesar de existirem respostas de todas as regiões, poderá ter ocorrido um viés quando questionados sobre a disponibilidade de consultas específicas ou serviços, uma vez que a maioria dos inquiridos exerce a sua actividade em hospitais centrais/centro universitário.

A acessibilidade a técnicas de preservação de fertilidade permite aos AJC manter o seu potencial fértil, mesmo após terapêuticas antineoplásicas. Têm sido publicadas várias recomendações no sentido dos profissionais estarem preparados para discutir as opções de preservação de fertilidade com os doentes em idade fértil, e referenciar os mesmos a especialistas em Medicina Reprodutiva.^{20,21,22} O acesso e a implementação destas recomendações na prática clínica são ainda desconhecidos. No nosso inquérito nacional, verificou-se que cerca de 16% dos clínicos não tem disponível a referência para consultas de preservação de fertilidade e uma percentagem maior (50%) não tem possibilidade de referenciar para consultas de infertilidade e disfunção sexual/oncosexologia.

Atendendo a esta constatação, seria pertinente procurar identificar quais os centros a nível nacional com esta carência, no

sentido de propor protocolos de referência para consulta de fertilidade, e procurar desenvolver atividades de sensibilização e formação no tema da oncosexologia entre as instituições e profissionais de saúde, com o intuito de implementação de consultas especializadas em Oncosexologia. A saúde sexual dos AJC deve ser abordada de forma sistemática, em conjunto com os outros potenciais efeitos secundários dos tratamentos do cancro, e a referência para a consulta de Oncosexologia deve ser adaptada de acordo com as características individuais dos doentes.

Quando questionados, mais de 90% dos clínicos referiu ter oportunidade de referenciar os AJC para Cuidados Paliativos, o que demonstra uma cobertura importante da Medicina Paliativa a nível nacional, contudo, apenas cerca de 46% referenciam estes doentes. Poderá estar a contribuir para esta disparidade a insuficiente consciencialização dos profissionais do papel dos Cuidados Paliativos na abordagem destes doentes e a dificuldade em dar resposta pela Medicina Paliativa por défice de recursos ou menor capacitação no acompanhamento nesta faixa etária. Estas mesmas justificações podem responder à disparidade verificada também nos cuidados de enfermagem: disponibilidade de cuidados de enfermagem em 84% dos inquiridos, sendo referenciado apenas 38% dos AJC. Este grupo de trabalho da SPO irá procurar desenvolver trabalhos conjuntos com outras sociedades, como a Sociedade Portuguesa de Enfermagem Oncológica e Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos, no sentido de melhorar a assistência aos AJC.

Atendendo a que a maioria (81%) dos profissionais não tem disponível uma consulta especializada para sobreviventes com cancro, torna-se imperativo trabalhar na sua constituição, atendendo às particularidades desta faixa etária já descritas previamente.

Verificou-se que uma diminuta percentagem de clínicos (7%) frequentou formações específicas relativas à abordagem no AJC, contudo, 90% manifestam interesse em frequentar, sendo fundamental divulgar as formações internacionais destinadas a estes doentes, bem como desenvolver a realização das mesmas a nível nacional.

Conclusão

Os resultados demonstraram escassez de recursos nos cuidados, formação e investigação sobre AJC em Portugal. Especial atenção deve ser dada à criação de uma rede específica comprometida com a abordagem dos AJC, além de apoio aos seus cuidadores e profissionais de saúde.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

MA – Desenho do estudo, colheita de dados, análise e interpretação dos resultados, redação do manuscrito, revisão e

aprovação do artigo.

AC – Desenho do estudo, colheita de dados, análise e interpretação dos resultados, revisão e aprovação do artigo.

AF – Desenho do estudo, colheita de dados, revisão e aprovação do artigo.

AS – Desenho do estudo, colheita de dados, revisão e aprovação do artigo.

DM – Desenho do estudo, colheita de dados, revisão e aprovação do artigo.

HV – Desenho do estudo, colheita de dados, revisão e aprovação do artigo.

SC – Desenho do estudo, colheita de dados, revisão e aprovação do artigo.

CN – Desenho do estudo, colheita de dados, análise e interpretação dos resultados, revisão e aprovação do artigo.

MB – Desenho do estudo, colheita de dados, análise e interpretação dos resultados, revisão e aprovação do artigo.

MA – Study design, data collect, analysis and interpretation of results, manuscript writing, review and approval of the article.

AC – Study design, data collect, analysis and interpretation of results, review and approval of the article.

AF – Study design, data collect, review and approval of the article.

AS – Study design, data collect, review and approval of the article.

DM – Study design, data collect, review and approval of the article.

HV – Study design, data collect, review and approval of the article.

SC – Study design, data collect, review and approval of the article.

CN – Study design, data collect, analysis and interpretation of results, review and approval of the article.

MB – Study design, data collect, analysis and interpretation of results, review and approval of the article.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Confidencialidade dos dados: Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados.

Fontes de Financiamento: Os autores declaram a não existência de fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Data confidentiality: throughout the investigation process, the confidentiality was ensured.

Funding Sources: There were no external funding sources for this article.

Provenance and Peer Review: Not commissioned, external peer review.

References

1. Trama A, Botta L, Foschi R, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population based data from EUROCARE-5. *Lancet Oncol* 2016;17:896-906.
2. Barr RD, Ferrari A, Ries L, et al. Cancer in adolescents and young adults: a narrative review of the current status and a view of the future. *JAMA Pediatr* 2016;170:495-501.
3. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, et al. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975 - 2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006:06-5767.
4. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *Lancet Oncol* 2017;18:e75-90.
5. Keegan THM, Bleyer A, Rosenberg AS, et al. Second primary malignant neoplasms and survival in adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol* 2017;20.
6. Desandes E, Stark DP. Epidemiology of adolescents and young adults with cancer in Europe. *Prog Tumor Res* 2016;43:1-15.
7. Bleyer A, Barr R. Cancer in young adults 20 to 39 years of age: overview. *Semin Oncol* 2009; 36:194-206.
8. Veneroni L, Mariani L, Lo Vullo S, et al. Symptom interval in pediatric patients with solid tumors: Adolescents are at greater risk of late diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:605-610.
9. Ferrari A, Lo Vullo S, Giardiello D, et al. The sooner the better? How symptom interval correlates with outcome in children and adolescents with solid tumors: regression tree analysis of the findings of a prospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:479-485.
10. Bleyer A. Adolescent and young adult (AYA) cancers: distinct biology, different therapy? [online]. *Cancer Forum* 2009; 33:4-9.
11. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer* 2008;8:288-98.
12. Tricoli J V, Seibel NL, Blair DG, et al. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:628-635.
13. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> (date last accessed, 7 August 2022).
14. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297:2705-2715.
15. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309:2371-2381.
16. Mehra N., Bielack S., Mountzios G. ESMO Handbook of Cancer in Adolescents and Young Adults. A Collaborative Project Between

ESMO & SIOP Europe. 2022 ESMO Handbook Series.

17. Van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer* 2021; 154:316–328.
18. Smith AW, Seibel NL, Lewis DR, et al. Next steps for adolescent and young adult oncology workshop: An update on progress and recommendations for the future. *Cancer* 2016;122:988–99.
19. Saloustros E, Stark DP, Michailidou K, et al. The care of adolescents and young adults with cancer: results of the ESMO/ SIOPE survey. *ESMO Open* 2017.
20. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere et al. ESMO Guidelines

Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006.. PMID: 32976936.

21. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914.. PMID: 29620997.
22. Recomendações Clínicas para a preservação da fertilidade no doente oncológico da SPH/SPMR/SPO : <https://www.spmr.pt/attachments/recom-spmr.pdf>

ANEXOS

Questionário aplicado

QUESTIONÁRIO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE QUE TRATAM DOENTES ADULTOS JOVENS COM CANCRO EM PORTUGAL

Os adultos jovens com cancro necessitam de um tratamento e acompanhamento dedicado às suas especificidades. A ESMO define esta população como “Adolescents and young adults (AYA)” e, apesar de diferir entre os diferentes países, definiu esta população com tendo idade compreendida entre 15-39 anos. O cancro nestas idades é raro, correspondendo a 2-4% de todas as neoplasias malignas, a incidência anual na Europa é estimada em 50–70000 e 1 milhão no mundo.

No ano transacto a European Society Medical Oncology (ESMO) realizou um questionário on-line no sentido de perceber qual a formação dos médicos que tratam esta população de doentes oncológicos, bem como quais os cuidados disponíveis nas suas instituições. Atendendo a que esta população se inclui na prática clínica dos diferentes Serviços que tratam doentes com Cancro em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) pretende com o presente inquérito aferir a formação dos clínicos e os serviços específicos disponíveis para esta população em particular.

O presente inquérito é anónimo e dirigido a todos os médicos que tratam doentes adultos jovens com cancro em Portugal.

Q1. Qual o “tipo de hospital ou hospitais” em que exerce a sua atividade?

- ☐ Centro universitário/ Central publico
- ☐ Centro oncológico publico
- ☐ Hospital Distrital publico
- ☐ Hospital Privado
- ☐ Centro Oncológico privado

Q2. Em que área geográfica do País, exerce a sua atividade?

- ☐ Norte
- ☐ Centro
- ☐ Área Metropolitana de Lisboa
- ☐ Alentejo
- ☐ Algarve
- ☐ Açores
- ☐ Madeira

Q3. Qual é o seu género?

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino

Q4. Qual a faixa etária em que se encontra?

- ☐ 28-34
- ☐ 35-39
- ☐ 40-49
- ☐ 50-59
- ☐ >60

Q5. Qual é a sua Especialidade?

- ☐ Oncologia
- ☐ Radioncologia
- ☐ Hematologia
- ☐ Cirurgia oncológica. Qual: _____
- ☐ Cuidados Paliativos

☐ Interno de Especialidade. Qual: _____

Q6. Quantos doentes adultos jovens com cancro segue na sua consulta?

- ☐ 1-10
☐ 11-20
☐ 21-50
☐ >50

Q7. Quais os cancros mais frequentes que segue na sua consulta?

- ☐ Mama
☐ Melanoma
☐ Tumor SNC
☐ Tumor células germinativas
☐ Ginecológico
☐ Tiróide
☐ Linfoma Hodgkin
☐ Leucemia aguda
☐ Sarcoma
☐ Cabeça e Pescoço
☐ Digestivo
☐ Outro. Qual: _____

Q8. Considera que na sua prática clínica se encontra alerta para as especificidades da abordagem dos doentes adultos jovens?

- ☐ Sim
☐ Não

Q9. Na sua Instituição é possível oferecer (na própria instituição ou por protocolo de referência para outro centro) aos doentes adultos jovens com cancro avaliações especializadas, como:

- ☐ Psicologia
☐ Psiquiatria
☐ Preservação da Fertilidade (pré-tratamentos oncológicos)
☐ Infertilidade (pós-tratamentos oncológicos)
☐ Disfunção Sexual / Oncosexologia
☐ Serviço social
☐ Reabilitação
☐ Cardiologia
☐ Genética
☐ Endocrinologia
☐ Cuidados Paliativos

☐ Enfermagem

☐ Nenhuma das anteriores

Q10. E das consultas especializadas disponíveis na sua Instituição, para quais habitualmente referencia os doentes adultos jovens com cancro?

- ☐ Psicologia
☐ Psiquiatria
☐ Preservação da Fertilidade (pré-tratamentos oncológicos)
☐ Infertilidade (pós-tratamentos oncológicos)
☐ Disfunção Sexual / Oncosexologia
☐ Serviço social
☐ Reabilitação
☐ Cardiologia
☐ Genética
☐ Endocrinologia
☐ Cuidados Paliativos
☐ Enfermagem
☐ Nenhuma das anteriores

Q11. Nos doentes adultos jovens com diagnósticos oncológicos típicos da infância, é sua prática discutir com Centros e/ou Equipas de Oncologia Pediátrica?

- ☐ Sim
☐ Não

Q12. Na sua Instituição tem disponível para adultos jovens com cancro alguma das seguintes atividades?

- ☐ Terapia Ocupacional
☐ Grupos de suporte com outros doentes adultos jovens
☐ Nenhuma das anteriores

Q12a. Se não tem disponível, costuma referenciar ou recomendar para exteriores à Instituição?

- ☐ Sim
☐ Não

Q13. Na sua Instituição, em caso de necessidade de internamento de doentes com cancro em idade adulto jovem (dentro destes no subgrupo dos mais jovens até aos 30 anos), o mesmo é efetuado numa enfermaria de adultos?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não aplicável

Q13a. Se “não”, onde é efetuado?

Q14. Na sua Instituição existem consultas/grupos de apoio especializados para os familiares/cuidadores de doentes adultos jovens?

- ☐ Sim
☐ Não

Q14a. Se “sim”, pode especificar?

Q14b. Se “não”, costuma referenciar ou recomendar outras/os exteriores à Instituição?

- ☐ Sim
☐ Não

Q15. Na sua Instituição existem consultas/grupos de apoio para profissionais de saúde que tratam doentes adultos jovens?

- ☐ Sim
☐ Não

Q15a. Se “sim”, pode especificar?

Q16. Costuma pesquisar atividades científicas (ex. ensaios clínicos) para os seus doentes adultos jovens?

- ☐ Sim
☐ Não

Q17. Tem na sua Instituição atividades científicas a decorrer para doentes adultos jovens com cancro?

- ☐ Sim
☐ Não

Q17a. Se “sim”, pode especificar?

Q18. Nos doentes adultos jovens submetidos a terapêuticas antineoplásicas com efeitos tóxicos no sistema cardiovascular, é rotina na sua consulta avaliar e monitorizar alterações como HTA, dislipidemia, obesidade?

- ☐ Sim
☐ Não

Q18a. Se “não”, costuma referenciar a outra especialidade para o fazer? Qual?

Q19. Costuma recomendar aos sobreviventes de cancro na idade de adulto jovem:

- ☐ Perda de peso
☐ Atividade física
☐ Cessação tabágica
☐ Redução do consumo de álcool
☐ Atualização do plano de vacinas
☐ Participação em programas de rastreio oncológicos aplicáveis
☐ Nenhuma das anteriores

Q20. Na sua Instituição existe uma consulta especializada para sobreviventes de cancro?

- ☐ Sim
☐ Não

Q20a. Se não existe, acha que seria pertinente a sua criação?

- ☐ Sim
☐ Não

Q21. Participou ou encontra-se a participar em algum tipo de formação específica na abordagem de doentes adultos jovens com cancro (como mestrados, pós-graduações, workshops ou cursos)?

- ☐ Sim
☐ Não

Q21a. Se “não”, teria interesse em participar?

- ☐ Sim
☐ Não

Grupo de Estudos do Adulto Jovem com Cancro da SPO agradece o seu tempo dispensado!



Artigo original

20º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO
Melhor Poster na categoria de Ginecologia

Autores:

■ Susana P. F. Costa¹, Pedro Rodrigues Veiga², Carla Bartosch², Luísa Carvalho¹, Lurdes Salgado¹

Afilição:

1. Departamento de Imaging Sciences and Radiation Oncology. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Porto, Portugal.
2. Departamento de Pathology. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Porto, Portugal.

ORCID:

Susana Costa - 0000-0003-2866-1591
Pedro Rodrigues Veiga - 0000-0003-4581-7762
Carla Bartosch - 0000-0003-0646-7667
Luísa Carvalho - 0000-0001-9258-3343
Lurdes Salgado - 0009-0003-9370-8920

Autor para correspondência:

Susana P. F. Costa
Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Rua Dr. António Bernardino de Almeida 4200-072 Porto, Portugal
susana.fontes.costa@ipporto.min-saude.pt

Recebido/Received: 2024-01-02

Aceite/Accepted: 2024-01-03

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024.
Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Four cases of mesonephric adenocarcinoma of the cervix: a rare histology

Quatro casos de adenocarcinoma mesonéfrico do colo uterino: uma histologia rara

Abstract

Introduction: Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix is a rare tumor, originating from remnants of the mesonephric duct. The differential diagnosis from other cervical carcinoma can be challenging. The existing data in the literature, regarding clinical history, diagnosis, prognosis and treatment is scarce.

Methods: Four patients diagnosed with mesonephric adenocarcinoma of the cervix were treated at our institution. The clinicopathological data of these patients was collected.

Results: The patients presented postmenopausal metrorrhagia at diagnosis. Three patients underwent type C radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, being staged (FIGO) as pIB1, pIB3 and pIIB, respectively. One patient was under surveillance, one patient underwent adjuvant treatment (radiotherapy and brachytherapy) and the third patient was restaged, stage IV, initiating palliative chemotherapy. One patient, stage IIIC1, underwent radical radiochemotherapy and brachytherapy. The patient presented regional and distant recurrence, and it was decided systemic treatment.

Histologically, the tumors presented a mixture of patterns including papillary, glandular with the presence of spindle cells in two patients. The immunohistochemistry showed expression of CAM 5.2, CD10, vimentin, GATA3, calretinin, absence of expression of WT1 and hormone receptors, and p53 wild-type.

Conclusions: The rarity of this disease raises challenges in its management, namely diagnosis, prognosis and therapeutic approach.

Key-words: Mesonephric adenocarcinoma; cervix cancer; multidisciplinary.

Resumo

Introdução: O adenocarcinoma mesonéfrico do colo uterino é um tumor raro, com origem em remanescentes do ducto mesonéfrico. O diagnóstico diferencial com outros carcinomas do colo uterino pode ser difícil. Os dados existentes na literatura sobre a história clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento são escassos.

Métodos: Foram identificadas, retrospectivamente, 4 doentes diagnosticadas com adenocarcinoma mesonéfrico do colo uterino tratadas na nossa instituição e recolhidos os seus dados clínico-patológicos.

Resultados: As doentes apresentavam metrorragia pós-menopausa ao diagnóstico. Três doentes foram submetidas a histerectomia radical tipo C e linfadenectomia pélvica, sendo estadiadas (FIGO) como pIB1, pIB3 e pIIB, respetivamente. Uma doente ficou em vigilância, uma doente realizou tra-

tamento adjuvante (radioterapia e braquiterapia) e a terceira doente foi re-estadiada, estadio IV, tendo iniciado quimioterapia paliativa. Uma doente, estágio pIIIC1, realizou radioquimioterapia radical e braquiterapia. Recidivou regionalmente e à distância, sendo decidido tratamento sistémico. Três doentes encontram-se vivas, duas sem evidência de doença, e uma falecida com evidência de doença.

Histologicamente, os tumores apresentavam uma mistura de padrões incluindo papilar, glandular, com presença de células fusiformes em duas doentes. A imunohistoquímica mostrou expressão de CAM 5.2, CD10, vimentina, GATA3, calretinina, ausência de expressão de WT1 e recetores hormonais, e p53 “wild type”.

Conclusão: A raridade desta doença torna desafiante a sua orientação, nomeadamente o seu diagnóstico, prognóstico e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Adenocarcinoma mesonéfrico; cancro do cérvix; multidisciplinaridade.

Introduction

Malignant mesonephric adenocarcinoma is a very rare tumor of the female genital tract that arises from mesonephric remnants. Mesonephric (Wolffian) ducts degenerate during female embryonic development, but remnants can be found in approximately 8 to 20% of women. The remnants may persist in the ovarium hilum, the broad ligament, the mesosalpinx, or the lateral wall of the uterine cervix or vagina. They can sporadically give rise to cysts or more rarely to neoplasms.¹ Mesonephric adenocarcinoma is one of the few subtypes of cervical cancer that is not related to HPV.² There are few cases

reported in the literature, with limited available data, regarding the clinical behavior, diagnosis, prognosis and treatment management. We present 4 cases of women diagnosed with mesonephric adenocarcinoma of the cervix, including clinical presentation, pathologic findings, treatment and follow-up.

Material and Methods

We conducted a unicentric retrospective review of patients with histologically confirmed mesonephric adenocarcinoma, treated in our Institution between 2011 and 2023. Medical records of all patients were collected, namely patients’ comorbidities, clinical presentation of disease, staging and treatment. The site of recurrence and salvage therapies were recorded. Survival was calculated from the time of diagnosis. The Institutional Ethics Committee approved this study (CES. 018/024). The ethical standards displayed in the Declaration of Helsinki and its later amendments were followed.

Results

Four patients were diagnosed with mesonephric adenocarcinoma. Their clinical characteristics and therapeutic approaches are summarized in **Table 1**. The age at diagnosis ranged from 62 to 81 years, with an average of 70 years. All patients presented with post-menopausal vaginal bleeding. Patient’s physical examination revealed a polypoid/exophytic mass protruding into the cervical canal. Not visualized macroscopically lesions in the vagina or vulva. The parametrium tissue apparently not involved in all patients. The suspected lesions were biopsied. Histologically, the tumors had

Table 1. Patients’ demographic characteristics, staging and treatment.				
Patients’ Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	81	76	64	62
Surgical findings	Exophytic mass in the uterus cervix, measuring 14x14mm	Ulcerov-vegetant neoformation in the cervix, measuring 51x25 mm	Mass in the uterine cervix, measuring 90x40 mm Lympho-vascular, parametrium and superior vaginal invasion	Conglomerate with 70 mm, adjacent to the common iliac artery
Pathological stage	IB1	IB3	IIB ^a	IIIC1
Initial treatment	Type C RH with PLND and BSO	Type C RH with PLND and BSO Adjuvant RT: EBRT 45Gy to pelvis and endovaginal BT Ir-192 HDR, 3x6Gy to VMS	Type C RH with LB and PLND and omentectomy	Diagnostic laparoscopy BSO and selective PLND Radical RCHT: EBRT 50.4Gy to pelvis (SIB 60Gy adenopathy); concomitantly cisplatin x6, and 2 applications of uterovaginal BT, Ir-192, LDR
Metastasis in the course of the disease	No	No	Distant	Regional and distant
Treatment after recurrence/persistence	NA	NA	Carboplatin/ paclitaxel x1	Carboplatin/ paclitaxel x6 + bevacizumab (since 4 th cycle) >> maintenance with bevacizumab DP in 5 months >> Carboplatin/ gemcitabine
Status	Alive, without disease	Alive, without disease	Dead of disease	Alive, with disease
Follow-up (months)	11	5	3	25

Legend: BSO – Bilateral Salpingo-Oophorectomy; BT – Brachytherapy; DP – Disease Progression; EBRT: External Beam Radiation Therapy; HDR – High Dose Rate; LB – Lomboarctic lymph node; LDR – Low Dose Rate; NA – Not Applicable; PLND – Pelvic Lymphadenectomy; RCHT – Radiochemotherapy; RH – Radical Hysterectomy; RT: Radiotherapy; SIB – Simultaneous Integrated Boost; VMS: Vaginal Mucosa Surface.

^a Re-staged after surgery, as stage IV.

Table 2. Immunohistochemical characteristics of cervix mesonephric adenocarcinoma.

Immunohistochemistry	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
CAM 5.2	Not done	+	+	+
Vimentin	-	+	+	Not done
PAX8	Not done	+	Not done	+
GATA3	-	+	Not done	+
TTF-1	-	+	Not done	-
CD10	+	+	+	+
P16	-	- (focal)	- (focal)	- (focal)
Calretinine	-	+	-	+
WT1	-	-	-	-
ER/PR	-	-	-	-
Desmine	Not done	Not done	-	-
p53	Wild-type	Wild-type	Wild-type	Wild-type

a mixture of patterns, including papillary, tubular, cordonal and nested, and in 2 patients there were spindle-cell areas. Tumor cells had amphophilic cytoplasm and moderate nuclear atypia, with vesicular chromatin, and inconspicuous nucleoli. Some tubules had eosinophilic luminal secretions. These morphological features were consistent with endocervical adenocarcinoma, HPV independent, favoring the hypothesis of mesonephric adenocarcinoma. Immunohistochemistry (Table 2) supported the diagnosis and showed expression of cytokeratin CAM 5.2, CD10, GATA3 and calretinin. They were negative for WT1 and hormone receptors. P53 had wild-type expression in all samples.

Patients were staged as clinical stage I (FIGO 2018). Three patients underwent type C radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, with salpingo-oophorectomy. The margins were R0 for patients and the staging (FIGO 2018) was pIB1, pIB3 and pIIB, respectively.

Patient 1 presented a exophytic mass in the uterus cervix, measuring 14x14 mm, and 1 mm of cervical stroma invasion. No extension to parametrium or vaginal was observed, nor lympho-vascular invasion. Patient 2 had a ulcero-vegetant, hemorrhagic, neoformation along the cervix of the uterus, with 51x25 mm of extension and 20 mm of cervical stroma invasion. It was not observed lympho-vascular invasion or extension outside the cervix. The 3rd patient exhibited a mass in the uterine cervix, with 90x40 mm of extension and 14 mm of depth of cervical stroma invasion. It was observed lympho-vascular, parametrium and superior vaginal invasion. Histologically, in the hysterectomy specimens, the diagnosis of endocervical mesonephric adenocarcinoma was confirmed. Similarly, there was a mixture of architectural patterns, including papillary, retiform, tubulocystic, glandular and spindle-cell (Fig. 1). Areas of squamous differentiation or intracytoplasmic mucin were not observed.

The 4th patient showed in the magnetic resonance a suspicious mass in the uterus cervix, measuring 30x28x28mm, occupying the anterior vaginal fornix and invading the anterior vaginal wall in its proximal two-thirds. No invasion of the

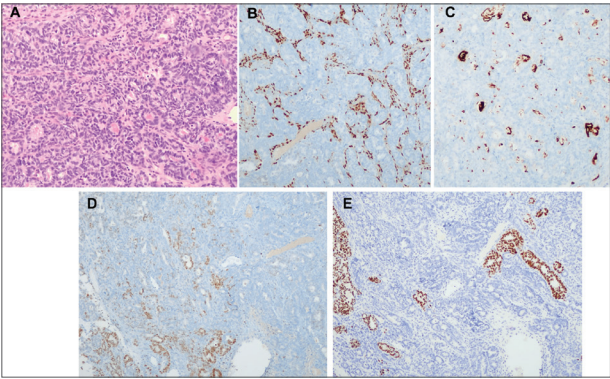


Figure 1. Histological and immunohistochemistry features of mesonephric adenocarcinoma from patient 2. **A** – Tubular and cordonal patterns, with focal dense eosinophilic luminal secretions. (H&E coloration; amplification 20x); **B** – Absence of estrogen receptor expression (positive internal control in cervical stroma) (amplification 10x); **C** – CD10 multifocal luminal expression (amplification 20x); **D** - GATA 3 nuclear multifocal expression (amplification 10x); **E** – TTF1 nuclear multifocal expression in an inverse pattern of GATA3 (amplification 10x).

parametrium or uterine body was observed. PET/CT ¹⁸F-FDG exhibited hypermetabolism for the neoplasia in the uterine cervix and lymph nodes adjacent to the iliac external vessels. It was decided in a multidisciplinary team perform a diagnostic laparoscopy. Then, the patient underwent diagnostic pelvic laparoscopy, identifying a conglomerate mass, measuring 70 mm, adjacent to the common iliac artery. The patient underwent bilateral oophorectomy. Histologically, the tumor mass had morphological and immunohistochemical features consistent with a lymph node metastasis of the mesonephric adenocarcinoma diagnosed in the patient's previous uterine cervix biopsy. Thus the patient was staged as pIIC1.

Patient 1, staged as pIB1, remained under surveillance until the end of the study (11 months). The patient 2 (stage pIB3) underwent adjuvant radiotherapy, receiving a total dose of 45 Gy to the pelvis, in 25 fractions, at 1.8 Gy per fraction (photons, energy of 6 MV, intensity modulated radiation therapy (IMRT)) (Fig. 2), and endovaginal brachytherapy, resorting to

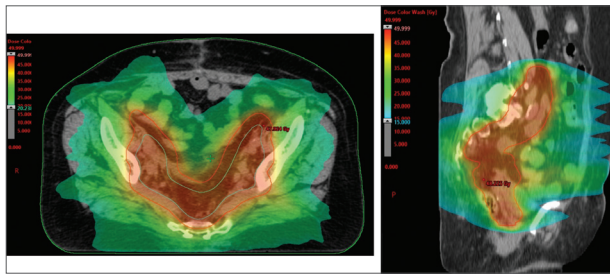


Figure 2. Axial and sagittal CT planning of external radiotherapy. The patient received a dose of 45 Gy to pelvis, in 25 fractions, with an intensity-modulated radiation therapy technique.

Iridium-192 source, using a vaginal cylinder, at high dose rate, in a total dose of 18 Gy, in 3 fractions, to the vaginal mucosa surface (3cm of extension), remaining with no evidence of disease. The 3rd patient was restaged after the surgery, with PET/CT (Positron Emission Tomography), and it was identified bone metastases (stage IV). She initiated palliative chemotherapy with carboplatin (AUC6) and paclitaxel (175 mg m⁻²), dying 1 month later. Patient 4, staged as pIIIC1, underwent radical radiochemotherapy, receiving a dose of 50.4 Gy to the pelvis (60 Gy to iliac adenopathy), in 28 fractions, at 1.8 Gy per fraction, concomitantly with cisplatin, 40 mg m⁻² in 6 cycles, and 2 applications of uterovaginal brachytherapy, with an Iridium-192 source, at low dose rate, performing 85 Gy to modified points A of Manchester. Ten months after initial treatment, regional and distant metastases were detected in PET/CT. The patient completed 6 cycles of carboplatin (AUC6) and paclitaxel (175 mg m⁻²; reduction of paclitaxel dose to 75% at 4th cycle) associated with bevacizumab (15 mg kg⁻¹), since the 4th cycle. Five months after beginning the maintenance with bevacizumab, the disease progressed, and it was decided to change the treatment to carboplatin (AUC3) and gemcitabine (500 mg m⁻²; reduction of dose to 50% at cycle 1, day 8). The patient completed 2 cycles until the end of the study. After a median follow-up of 12 months (4 to 28 months), 3 patients were alive, 2 of them without evidence of disease and 1 patient had died with evidence of disease. Survival rate was 75% at 1 year of follow-up.

Discussion

The development of malignant mesonephric tumors of the female genital tract is very rare. Mesonephric adenocarcinoma occurs most often in adult women, with a mean age at diagnosis of 59 years.³ The most frequent symptoms include abnormal vaginal bleeding or vaginal discharge. Abdominal pain or discomfort can occur in very rare cases that originate in the fallopian tube or ovary. The diagnosis is usually made on biopsy specimens, endometrial curetting, or hysterectomy specimens.⁴ The diagnosis of mesonephric adenocarcinoma is often challenging and involves the differential diagnosis with clear cell carcinoma, mesonephric hyperplasia, malignant Mullerian

mixed tumors, and endometrioid adenocarcinoma.^{5,6}

World Health Organization defined mesonephric adenocarcinoma as a tumor with tubular glands lined by mucin-free cuboidal epithelium, luminal eosinophilic hyaline secretions with solid papillary, ductal or retiform architectural arrangements deriving from remnants of mesonephric ducts.⁷ More than 20% of tumors had a biphasic variant of a mesonephric carcinoma, with sarcomatoid features.⁴ Squamous and mucinous differentiation are normally absent. The tumors in our study showed the typical mixture of patterns described, including the presence of spindle-cell areas.

The immunohistochemistry profile helps in the differential diagnosis from others gynecological cancers. The published data described commonly expression of pan-cytokeratin, CK7, CAM 5.2, EMA, vimentin, GATA3, TTF1, PAX-8, calretinine and CD10. Usually, the tumor cells showed negative staining for estrogen and progesterone receptors, monoclonal CK20, CEA, p16; and, p53 wild type.^{4,8,9} A positive immunostaining for CD10 indicates a mesonephric origin. HPV infection is strongly associated with the occurrence of cervical cancer; however, p16 is negative in mesonephric adenocarcinoma, as it is an HPV-independent tumor. PAX8 stains strongly in malignant mesonephric lesions, while in other cervical carcinoma types, it is variably expressed.¹⁰ GATA3 seems to be highly sensitive and specific to mesonephric lesions, being positive in mesonephric carcinoma, but normally absent in the usual and gastric types of endocervical adenocarcinoma.¹¹ The lack of squamous cells associated with the presence of mesonephric remnants and negative staining for estrogen and progesterone receptors favors the diagnosis of mesonephric adenocarcinomas instead of endometrioid carcinoma of the cervix.

The data regarding the biological behavior of this unusual tumor is scarce, so there is no sufficient data to recommend a specific protocol for the management of mesonephric adenocarcinoma. In general, it is treated similarly to cervical adenocarcinoma, according to the stage of the disease.⁴ Most of the patients previously reported were diagnosed in early stages. In our study, 2 patients were diagnosed early (IB1 and IB3), but the other 2 patients presented with advance disease, stage IIIC1 and IV, respectively. The patients are usually treated with surgery (hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy) and with or without (neo-) adjuvant chemotherapy or radiotherapy.^{4,11} Three of the patients, in this study, underwent surgery, followed by adjuvant treatment in stage IB3 and surveillance in stage IB1. The 3rd patient was re-staged after surgery and it was identified bone metastases (stage IV), initiating palliative chemotherapy. The patient 4 (stage IIIC1) underwent radical radiochemotherapy. The prognosis of mesonephric adenocarcinoma is unclear, due to the small number of cases published in the literature. Dierickx *et al*⁴ reported a review of the literature, in 2016, with 39 cases of mesonephric adenocarcinoma, observing a recurrence rate of 32% for stage I patients (70% of the sam-

ple). Their results suggest a worse prognosis for mesonephric adenocarcinoma compared to squamous-cell carcinoma and usual type adenocarcinoma (recurrence rates of 11% and 16%, respectively). The patients with spindle cell components were diagnosed at a more advanced stage, indicating a worse prognosis. One of the 2 patients with sarcomatoid features, in our study, had stage IV at diagnosis and died with evidence of disease. A recent multi-institutional study including 30 patients with mesonephric adenocarcinoma of the cervix demonstrated that 60% of the patients presented advanced stage (II-IV) at diagnosis, and half of them developed recurrence, most frequently at distance (56% to the lungs). The five-year disease-specific survival was 74%.³ As previously referred, 2 of our patients were diagnosed at an early stage (IB1 and IB3) and 2 patients staged as IIIC and IIB, respectively. The last two developed distant metastases in the course of disease, and one died with evidence of disease. It seems important, to perform a complete stage of these patients, consider adjuvant therapy and maintain a close follow-up.

Finally, mesonephric adenocarcinoma is not associated with HPV. These tumors may not be diagnosed in cervical cancer screening based on the detection of high-risk HPV genotypes. Then, it is important to perform gynecological examination on all women's to avoid delay in the diagnosis of these patients.

Conclusion

Mesonephric adenocarcinoma is a very rare malignant tumor of the female genital tract, but should be remembered as a differential diagnosis for cervical cancer. The data regarding the disease is limited, namely clinical characteristics, pathological diagnosis, prognosis, and optimal treatment approach. Therefore, more data is needed to increase the experience in the management of these patients, particularly regarding early detection and adjuvant treatment.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SC – Desenho e execução do estudo, recolha, análise e interpretação de dados, elaboração do manuscrito.

PV – Desenho e execução do estudo, recolha, análise e interpretação de dados, revisão crítica e alterações ao manuscrito.

CB, LC e LS – Desenho e execução do estudo, interpretação de dados, revisão crítica e alterações ao manuscrito.

SC – Study design and execution, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript.

PV – Study design and execution, collection, analysis and interpretation of data, critical review and changes to the manuscript.

CB, LC and LS – Study design and execution, data interpretation, critical review and changes to the manuscript.

Ethical Considerations / Responsabilidades Éticas

The authors have no conflicts of interest to declare.

This work has not received any contribution, grant or scholarship. During the entire research process, the confidentiality of the patients data was ensured.

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Ethics Committee of IPO Porto.

This article does not contain any new studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

References

- Ferry JA, Scully RE: Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14:1100-11. DOI: 10.1097/00000478-199012000-00002
- Houghton O, Jamison J, Wilson R, Carson J, McCluggage. p16 Immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection. *Histopathology.* 2010; 57:342-50. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03632.x
- Pors J, Segura S, Chiu DS, Almadani N, Ren H, Fix DJ, et al. Clinicopathologic characteristics of mesonephric adenocarcinomas and mesonephric-like adenocarcinomas in the gynecologic tract: a multi-institutional study. *Am J Surg Pathol.* 2021;45:498-506. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001612
- Dierickx A, Göker M, Braems G, Tummers P, Van den Broecke. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix: case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep.* 2016;17:7-11. DOI: 10.1016/j.gore.2016.05.002
- Abdul-Ghaffar J, Chong Y, Han HD, Cha DS, Eom M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix associated with florid mesonephric hyperplasia: a case report. *J Lifestyle Med.* 2013;3:117-20.
- Ersahin C, Huang M, Potkul RK, Hammadeh R, Salhadar A. Mesonephric adenocarcinoma of the vagina with a 3-year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2005;99:757-60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.010
- Reis-de-Carvalho C, Vaz-de-Macedo C, Ortiz S, Colaço A, Calhaz-Jorge. Cervical mesonephric adenocarcinoma: a case report of a rare gynecological tumor from embryological remains of the female genital tract. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43:329-33. DOI: 10.1055/s-0041-1725051
- Silver SA, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti TP, Tavassoli FA. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 11 cases with immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:379-87. DOI: 10.1097/00000478-200103000-00013
- Fukunaga M, Takahashi H, Yasuda M. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Pathol Res Pract.* 2008;204:671-6. DOI: 10.1016/j.prp.2008.01.008
- Goyal A, Yang B. Differential patterns of PAX8, p16, and ER immunostains in mesonephric lesions and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33:613-9. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000102
- Jiang L, Tong D, Feng Z, Liu K. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix with rare lung metastases: a case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2020;6:1735-44. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i9.1735



Artigo original

20º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO
Best oral presentation in the "Sarcoma" category

Autores:

Tomás Cabral Dinis^{1,2,3}, Paulo S. Oliva Teles²,
Leonor Santos Martins^{2,3}, Inês Félix Pinto², Bruno
Moura Fernandes^{2,3}, António Silva^{2,4}, Paulo Tavares⁴,
José Casanova⁴, Margarida Borrego²

Afilição:

1. Hospital University Centre of Coimbra, Coimbra, Portugal
2. Radiotherapy Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal
3. Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
4. Bone and Soft Tissue Tumor Unit, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

ORCID:

Tomás Cabral Dinis - 0000-0002-3507-2966
Paulo S. Oliva Teles - 0000-0003-3560-4624
Leonor Santos Martins - 0000-0003-2030-8072
Inês Félix Pinto - 0009-0002-5962-5067
Bruno Moura Fernandes - 0000-0002-0419-5648
António Silva - 0000-0003-1224-2819
Paulo Tavares - 0000-0001-7832-4134
José Casanova - 0000-0002-0561-0364
Margarida Borrego - 0000-0002-9886-5971

Autor para correspondência:

Tomás Cabral Dinis
Hospital University Centre of Coimbra, Praceta Prof.
Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal
tomasdinis24@gmail.com

Recebido/Received: 2024-02-01

Aceite/Accepted: 2024-02-02

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Neoadjuvant Concurrent Chemoradiation for High-Risk Adult Soft Tissue Sarcoma - 19 Years of a Single Institution Experience

Radioquimioterapia Neoadjuvante no Tratamento de Sarcomas de Tecidos Moles de Alto Risco – 19 Anos de Experiência de um centro

Abstract

Introduction: Although Surgery and Radiation therapy (RT) represent standard therapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas (HRSTS), its sequence remains controversial. Neoadjuvant chemoradiation improves survival in patients with HRSTS. Tumor size, surgical margins, and pathologic complete response (pCR) are prognostic factors with unknown significance.

Material and Methods: Retrospective analysis of 25 patients with stage III HRSTS, who underwent neoadjuvant treatment (2002-2020), with 16 receiving preoperative chemoradiation (Adriamycin 90mg/m² + Dacarbazine 900mg/m² + Ifosfamide 10mg/m² ± Vincristin 2mg bolus; 4500-5400cGy/25-30fr) and surgery. Clinical and pathologic data and treatment-related toxicities were assessed. Survival and univariate analyses were performed using Kaplan-Meier Method and Cox regression ($\alpha=0.05$).

Results: Sixteen patients were included: 68.8% male, median age 44 [18-78] years. Median tumor size was 12 [5-25] cm and 68.8% were extremity sarcomas. Four (25%) patients had pleomorphic liposarcoma and 25% spindle cell sarcomas. Most patients (87.5%) had high-grade (G3) tumors. No patient interrupted RT. Median of 7 [5-10] chemotherapy cycles, with cycle postponement in 18.8% patients. Surgery (75% wide excision) occurred on a median of 2 [1-9] months after RT and was uncomplicated in 68.8% (25% wound dehiscence, 12.5% wound necrosis and 6.3% osteitis). Fourteen (87.5%) patients presented negative surgical margins (R0) and 25% pathologic complete response (pCR), with 60% of resected specimens showing $\geq 90\%$ pathologic necrosis. Eight (50%) patients had hematological toxicity G3-4: 18.8% anemia; 50% leukopenia; 25% thrombocytopenia. Eleven (68.8%) patients presented radiation-induced dermatitis (62.5%, G1-2). For a median follow-up time of 6.3 years [8 months – 18 years], 3 and 5-year survival rates were: Overall Survival and Disease-Free Survival were equivalent (62.5% and 56.3%); Local Recurrence-Free Survival (LRFS) of 92.9%; Distant Disease-Free Survival of 68.8% and 61.9%; Disease-Specific Survival of 75% and 67.5%, respectively. Microscopic positive margins influenced LRFS (50% vs 100%; $p=0.014$). DSS was non-significantly influenced by pCR ($p=0.161$) and largest tumor dimension ≤ 10 cm ($p=0.332$).

Conclusion: Neoadjuvant chemoradiation is an acceptable strategy in HRSTS, with comparable survivals to reported data and manageable acute toxicity. Complete resection rates were high and associated with improved LRFS. Smaller tumors (≤ 10 cm) and achieving pCR appears to be favorable prognostic factors.

Key-words: Sarcoma; Radiotherapy; Drug therapy; Neoadjuvant Therapy.

Resumo

Introdução: Embora cirurgia e radioterapia (RT) sejam terapêutica standard nos Sarcomas de Tecidos Moles de Alto Risco (STMAR), a sua sequenciação permanece controversa. A radioquimioterapia neoadjuvante (RQTNA) melhora a sobrevivência em doentes com STMAR. Tamanho tumoral, margens cirúrgicas e resposta patológica completa (pCR) são fatores prognósticos com significância desconhecida.

Material e Métodos: Análise retrospectiva de 25 doentes com STMAR estágio III, submetidos a tratamento neoadjuvante (2002-2020), dos quais 16 realizaram RQTNA (Adriamicina 90mg/m² + Dacarbazina 900mg/m² + Ifosfamida 10mg/m² ± Vincristina 2mg bolus); 4500-5400cGy/25-30fr) e cirurgia. Avaliação de dados clínico-patológicos e toxicidades. Análise de sobrevivências e univariada pelo método *Kaplan-Meier* e Regressão de Cox ($\alpha=0,05$).

Resultados: Incluídos 16 doentes: 68,8% sexo masculino, idade mediana 44 [18-78] anos. Dimensão mediana de 12 [5-25] cm, sendo 68,8% sarcomas dos membros. Quatro (25%) doentes com lipossarcoma pleomórfico e 25% fusocelular. A maioria (87,5%) dos doentes com tumores de alto grau (G3). Nenhum interrompeu a RT. Mediana de 7 [5-10] ciclos de QT, com adiamento em 18,8% dos doentes. A cirurgia (75% resseção alargada) decorreu, em mediana, 2 [1-9] meses após RT, sem complicações em 68,8% (25% deiscência da sutura, 12,5% necrose da ferida operatória e 6,3% osteíte). Quatorze (87,5%) doentes apresentaram margens cirúrgicas negativas (R0) e 25% pCR, com 60% das peças operatórias a mostrar $\geq 90\%$ necrose patológica. Em 8 (50%) doentes foi registada toxicidade hematológica G3-4: 18,8% anemia; 50% leucopenia; 25% trombocitopenia. Onze (68,8%) doentes apresentaram radiodermite (62,5% G1-2). Com 6,3 anos [8 meses – 18 anos] de follow-up mediano, as sobrevivências (3 e 5 anos) foram: Sobrevivência Global e Sobrevivência Livre de Doença equivalentes (62,5% e 56,3%); Sobrevivência Livre de Recorrência Local (SLRL) 92,9%; Sobrevivência Livre de Metastização 68,8% e 61,9%; Sobrevivência Específica de Doença (SED) 75% e 67,5%, respetivamente. Margens positivas influenciaram a SLRL (50% vs 100%; $p=0,014$). A SED foi influenciada pela pCR ($p=0,161$) e tamanho tumoral ≤ 10 cm ($p=0,332$).

Conclusão: A RQTNA é uma estratégia aceitável em STMAR, com sobrevivências comparáveis às reportadas na literatura e toxicidade aguda manejável. A taxa de resseções completas foi elevada, associando-se a melhor SLRL. Tumores mais pequenos (≤ 10 cm) e pCR parecem ser fatores prognósticos favoráveis.

Palavras-chave: Sarcoma; Radioterapia; Quimioterapia; Terapêutica Neoadjuvante.

Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are a heterogeneous group of solid tumors, comprised of more than 50 histopathologic subtypes. Factors including histologic grade, tumor size, and superficial

versus deep anatomic location are of prognostic importance.¹⁻⁴ High-risk soft tissue sarcomas (HRSTS) are defined by tumors greater than 5cm in size and intermediate to high grade. Some histologic types are classified as high grade, such as synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, and Ewing sarcoma.⁵⁻⁷

Although surgical resection stands as the standard primary treatment for most patients with STS, larger tumor size, location or proximity to critical normal tissues may lead to positive margins, associated with higher rates of local recurrence (LR).^{1,2,6} The addition of radiation therapy (RT) allows less radical surgical approaches, with limb, muscle, or organ function preservation, and improves local control of the primary STS site.^{1-3,7,8}

Besides LR risk, patients with HRSTS are at a higher risk of systemic recurrence and mortality, despite optimal local treatment.^{5,6,9-11} Thus, the addition of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy (ChT) may improve disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).^{1,2,6,11,12}

Although ideal treatment sequencing is yet to be determined, potential benefits associated with neoadjuvant concurrent chemoradiation include: fewer late toxicity and an improved long term functional outcome, due to lower radiation dose given to a smaller tissue volume compared to the adjuvant setting;^{13,14} a lower risk of tumor seeding during surgical manipulation, easing resection and decreasing LR;^{1,14} and the possibility to assess treatment response, such as treatment-induced pathologic necrosis, a known prognostic factor for clinical outcomes, guiding adjuvant treatments.^{6,15}

As such, preoperative chemoradiation is an appropriate strategy to be considered in patients with localized extremity and superficial trunk HRSTS.^{1,2,6,9,10} However, this treatment approach has been associated with non-negligible acute toxicities, with increased risk of postoperative wound complications,^{1,2,4,9,13,14} and frequent grade 3 or 4 hematologic toxicity in the preoperative period.^{6,7,9}

The aim of this study was to report demographic and clinical characteristics, short-term complications, and outcomes of patients with HRSTS treated with preoperative chemoradiation and surgery in our institution.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed 25 patients with HRSTS of the extremity or superficial trunk, 16 of whom were treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation followed by surgery in our center, between January 2002 and December 2020. This study excluded 9 patients who did not receive ChT or surgery or who were found to have non-localized disease (**Fig. 1**).

Patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition clinical Stage III (cT2-4N0M0) histology-proven HRSTS were enrolled. High-risk tumors were defined by large lesions (5cm or more in maximal dimension) of intermediate or high histologic grade.

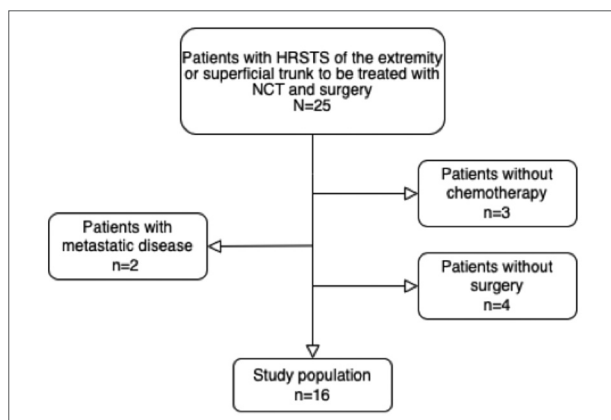


Figure 1. Flowchart of all excluded and included patients. HRSTS, high risk soft tissue sarcoma; NCT, neoadjuvant concurrent therapy.

Patients included had an initial imaging of their primary tumor with either Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT). A CT of the thorax, abdomen, and pelvis or a fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) scan were used to screen for distant metastasis, as part of initial staging workup. Pre-operative therapy with concurrent chemoradiation then followed. Restaging with CT and/or MRI were performed prior to surgery.

A simulation CT scan, with custom immobilization using a thermoplastic mold was acquired. External-Beam Radiation Therapy (EBRT) Gross Tumor Volume (GTV) was defined using a CT – MRI image registration, allowing for superior soft tissue discrimination, better distinguishing tumor boundaries from the adjacent normal structures. The Clinical Target Volume (CTV) consisted of the GTV with an anatomically constrained margin (size depending on tumor location), encompassing peritumoral edema and biopsy tract, per the ASTRO Clinical Practice Guideline by Salerno *et al.*³ Planning Target Volume (PTV) consisted of an isotropic expansion of 0.5 cm given the fact that Image-guided Radiation Therapy (IGRT) was used, with a Cone-Beam Computer Tomography (CBCT) acquisition before each treatment.

A dose-fractionation scheme of 4500-5400 cGy in 180-200cGy once daily fractions was prescribed. Treatments were planned using a PTV coverage primary goal of $V_{100\%} > 95\%$ and delivered using a 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) or Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) technique.

Concurrent ChT was initiated either before or at the time of radiation therapy. The ChT regimen consisted of pre-operative Adriamycin 90mg/m² + Dacarbazine 900mg/m² + Ifosfamide 10mg/m² ± Vincristine 2mg bolus on a 21-day cycle. Patients received intravenous hydration, mesna, and antiemetics per institutional guidelines. Growth factor support with pegfilgrastim was administered after each ChT cycle.

Surgery was planned to follow the completion of chemoradiotherapy and was undertaken with limb sparing intent, consisting, if possible, of wide excision with tumor-free margins

and *en bloc* excision of the biopsy site. Limb amputation was considered if gross total resection of the tumor was expected to render the limb nonfunctional.

Resected specimens were evaluated by an expert pathologist for excision margin status. Re-resection was considered when positive margins were documented, and limb function would not be affected. Other features were assessed including the presence of necrosis, its approximate extent, and pathologic response to neoadjuvant chemoradiation.

After treatment protocol completion, patients were followed every 3 months for the first 3 years and every 6 months thereafter. Physical examinations were performed at each visit. Imaging with MRI was used to assess treatment response, followed by periodic imaging of primary site for locoregional recurrence detection. Imaging of chest and other known sites of metastatic disease was used for distant disease recurrence detection.

Patient medical records, including demographic information, pathology and radiologic reports and surgical records were reviewed. The following clinical and pathologic data were collected: age at diagnosis, sex, Karnofsky Performance Status (KPS), anatomic tumor location, largest tumor dimension, histologic grade (G) and tumor histology. Treatment data including RT delivery technique, Overall Treatment Time (OTT) and dose fractionation, ChT cycles and regimen and surgical complications were also gathered. Finally, surgical outcomes and pathologic findings, including surgical margin status, necrosis percentage and pathologic complete response (pCR), defined as 0% tumor viability in the final specimen after neoadjuvant treatment¹⁵, were documented. Toxicity was evaluated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

Regarding the statistical analysis, outcomes measured were Overall Survival (OS), Disease Specific Survival (DSS), Disease-Free Survival (DFS), Locoregional Recurrence-Free Survival (LRFS) and Distant Disease-Free Survival (DDFS). OS was defined as the time from the beginning of pre-operative therapy to date of death and DSS from the beginning of pre-operative therapy to date of death from HRSTS. DFS was the time from the beginning of pre-operative therapy to lack of locoregional control or distant metastases. LRFS was the time from the beginning of pre-operative therapy to lack of locoregional control and DDFS to lack of distant metastases. To explore potential predictors of clinical outcome, univariate survival analysis was performed between each of the primary clinical outcomes and variables of interest, namely: surgical margin status, anatomic tumor location, largest tumor dimension (>10cm cutoff), percent pathologic response ($\geq 50\%$ and $\geq 90\%$ cutoffs and pCR), age (>60 years cutoff) and number of ChT cycles completed (≥ 7 cycles cutoff). Survival curves were determined by the Kaplan-Meier method and univariate analyses were performed with the Cox regression. p-values were calculated using a significance threshold of 0.05. Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® Statistics version 24.

Since this study complies with the principles of the Declaration of Helsinki, it was approved by the ethics committee of

the hospital and exempted of informed consent, owing to its retrospective nature.

Results

Patient characteristics

Patient and tumor clinicopathologic features are summarized in **Table 1**. Sixteen HRSTS patients were reviewed, with median age at diagnosis 44 years (range, 18-78 years), of whom 11 (68.8%) patients were male. The most common anatomic site were the extremities (68.8%) and pre-treatment median largest tumor dimension was 12 cm (range, 5-25 cm). Tumors were grade 3 in 14 (87.5%) patients and grade 2 in the remaining 2 (12.5%) patients. The two most common histologic subtypes were pleomorphic liposarcoma (25%, 4/16) and spindle cell sarcoma (25%, 4/16), followed by myxoid liposarcoma (12.5%, 2/16) and Ewing sarcoma (12.5%, 2/16).

Table 1. Patient characteristics.			
Characteristic		Total	
Age, years Median [Range]		44 [18 - 78]	
Sex	Male	11 (68.8%)	
	Female	5 (31.2%)	
Karnofsky performance status (%) Median [Range]		90 [90 - 100]	
Anatomic site	Extremity	11 (68.8%)	
	Superficial trunk	5 (31.2%)	
Largest tumor dimension, cm Median [Range]		12 [5 - 25]	
Histologic Grade (G)	Intermediate (G2)	2 (12.5%)	
	High (G3)	14 (87.5%)	
AJCC clinical stage (cT)	cT2	6 (37.5%)	
	cT3	4 (25%)	
	cT4	6 (37.5%)	
Tumor histology	Liposarcoma	Myxoid	2 (12.5%)
		Pleomorphic	4 (25%)
	Spindle cell sarcoma		4 (25%)
	Ewing sarcoma		2 (12.5%)
	Leiomyosarcoma		1 (6.3%)
	Synovial		1 (6.3%)
	Undifferentiated sarcoma		1 (6.3%)
	Clear cell sarcoma/NOS		1 (6.3%)
Total		16 (100%)	

NOS, not otherwise specified.

Treatment received

An overview of treatment characteristics is shown in **Table 2**. Patients received neoadjuvant radiation either by 3D-CRT (87.5%, 14/16) or VMAT (12.5%, 2/16) technique. Median OTT was 41 days (range, 31-49 days), with no treatment interruption or suspension observed. Most patients received a total dose of 5040cGy/28F (43.8%, 7/16) or 5000cGy/25F (37.5%,

Table 2. Surgical and pathologic outcomes.

			Total
Surgical procedure	Limb-sparing	Wide resection	2 (12.5%)
		Marginal resection	4 (25%)
	Amputation		4 (25%)
Microscopic margins	R0 (negative)		14 (87.5%)
	R1 (positive)		2 (12.5%)
Pathologic response	≥ 50%		14 (87.5%)
	≥ 90%		9 (60%)
	100% (pCR)		4 (25%)
Total			16 (100%)

pCR, pathologic complete response.

6/16). Other dose prescriptions included 4500cGy/25F in 2 (12.5%) patients or 5040cGy/30F in 1 (6.3%) patient.

All patients received concurrent chemoradiation, with a median of 7 ChT cycles (range, 5-10 cycles) received. Twelve (75%) patients completed a median of 4 cycles (range, 1-7 cycles) prior to radiation therapy initiation. Eleven (68.8%) patients still underwent at least one ChT cycle after radiation therapy completion, with a median of 3 cycles (range, 1-6 cycles) received.

Surgery was performed after a median of 2 months (range, 1-9 months) after radiation therapy completion. Twelve (75%) patients underwent wide resection, 3 (18.8%) patients underwent marginal resection, and 1 (6.3%) patient underwent amputation as gross total resection was expected to render high morbidity. Negative (R0) margins were achieved in 14 (87.5%) patients. Two (12.5%) patients had microscopic positive margins (R1) and did not underwent re-resection for R0 margins as it was not considered feasible. Pathologic response evaluation revealed a pathologic complete response (pCR) in 4 (25%) patients. Nine (60%) patients had ≥90% tumor necrosis evaluated in the surgical specimen and 14 (87.5%) patients had ≥50%.

Chemoradiation toxicities and wound complications

Treatment-related toxicities are summarized in **Table 3**.

Radiation-induced dermatitis (RID) (grade 1 or 2) was observed in 9 (56.3%) patients and 1 (6.3%) patient presented RID grade 3. Regarding grade > 2 chemotherapy-related acute hematologic toxicities, 3 (18.8%) patients presented grade 3 anemia, 8 (50%) patients presented leukopenia grade 3 or 4 and 4 (25%) patients presented thrombocytopenia grade 3 or 4. Three (18.8%) patients had to postpone at least one ChT cycle due to hematologic toxicities. Six (37.5%) patients reported grade 1 or 2 nausea and vomiting.

Overall, wound complications occurred in 5 (31.3%) patients. Wound dehiscence requiring local wound care was observed in 4 (25%) patients, and wound necrosis occurred in 2 (12.5%) patients, who were treated with debridement. Osteitis occurred in 1 (6.3%) patient, requiring combination of surgery and antibiotics. No treatment-related deaths or secondary myelodysplasias were reported.

Table 3. Treatment-related toxicities.

Characteristic			Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Total
Radiation-induced dermatitis			10 (62.5%)	1 (6.3%)	0	11 (68.8%)
Hematologic toxicity	Anemia		13 (81.3%)	3 (18.8%)	0	16 (100%)
	Leukopenia		7 (43.8%)	5 (31.3%)	3 (18.8%)	15 (93.8%)
	Thrombocytopenia		5 (31.3%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	9 (56.3%)
	Total		8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)	16 (100%)
Nausea and vomiting			6 (37.5%)	0	0	6 (37.5%)
Wound complications	No			11 (68.8%)		11 (68.8%)
	Yes	Wound dehiscence		4 (25%)		5 (31.3%)
		Wound necrosis		2 (12.5%)		
		Osteitis		1 (6.3%)		

Survival analysis

At a median follow-up time of 6.3 years (range, 8 months – 18 years), 7 (43.8%) patients had died, 5 of whom (31.3%) due to sarcoma. Nine (56.3%) patients were alive and without evidence of local or distant disease. One (6.3%) patient had evidence of local recurrence and 6 (37.5%) patients of distant metastatic disease, of which 4 (25%) with pulmonary metastases and 2 (12.5%) with bone metastases. The 3- and 5-year survival rates for LRFS were 92.9%, for DDFS were 68.8% and 61.9%, and for DFS were 62.5% and 56.3%, respectively (Fig. 2.A, B, C). Regarding DSS, 3- and 5-year survival rates were 75% and 67.5%, and OS 3- and 5-year survival rates were 62.5% and 56.3%, respectively (Fig. 2.D, E).

No significant associations were found between LRFS, DDFS, DFS, DSS or OS and anatomic tumor location, largest tumor dimension (>10cm cutoff), percent pathologic response (≥50% and ≥90% cutoffs and pCR), age (>60 years cutoff) or number of ChT cycles completed (≥7 cycles cutoff). However, pCR was associated with a trend towards improved DSS, with 5-year survival rates for patients achieving pCR of 100% and 57.1% for patients not achieving pCR ($p=0.161$) (Fig. 3.A).

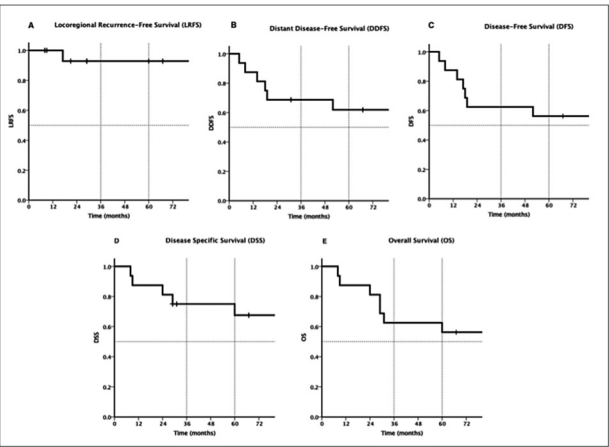


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of (A) Locoregional Recurrence-Free Survival (LRFS), (B) Distant Disease-Free Survival (DDFS), (C) Disease-Free Survival (DFS), (D) Disease Specific Survival and (E) Overall Survival (OS).

Largest tumor dimension ≤10cm showed a non-significant favorable influence in 5-year DSS (83.3% vs. 58.3%, $p=0.332$) and in 5-year DDFS (83.3% vs. 50%, $p=0.242$) (Fig. 3.B, C). Although surgical margin status significantly influenced LRFS, with 5-year survival rates for negative margins of 100% and 50% for positive margins ($p=0.014$) (Fig. 3.D), such association has limited statistical significance, given that only 2 (12.5%) patients presented with positive margins, 1 (6.3%) of whom subsequently showing evidence of local recurrence.

Discussion

Patients with HRSTS are at higher risk for distant metastatic progression and local recurrence if appropriate resection margins are not achieved.¹² Consequently, the addition of RT and ChT to sur-

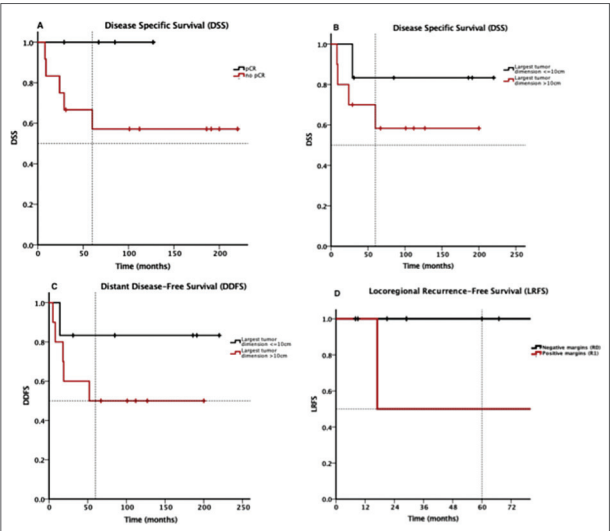


Figure 3. Disease Specific-Survival (DSS) for patients presenting with pathologic complete response (pCR) vs. without pCR (A) and for patients with largest tumor dimension ≤ 10cm vs. >10cm (B). Distant Disease-Free Survival (DDFS) for patients with largest tumor dimension ≤ 10cm vs. >10cm (C). Locoregional Recurrence-Free Survival (LRFS) for patients with negative surgical margins (R0) vs. positive margins (R1)

gical resection has been shown to improve oncological outcomes, with ideal timing of its delivery still to be determined.^{1,2,8,11,13}

In this analysis in patients with localized extremity and superficial trunk HRSTS treated with neoadjuvant chemoradiation followed by surgery, we report promising 5-year rates of both local (LRFS 92.9%) and distant disease control (DDFS 61.9%), equivalent to previous studies using similar treatment protocols.^{9,11,12} Five-year DFS and OS were both 56.3%, and were relatively similar to the Phase II multi-institutional RTOG study 95-14 results.¹¹ Other studies reported higher 5-year DFS and OS outcomes having, however, an inferior median follow-up time (46 – 48 months).^{9,12,16}

Preoperative chemoradiation enables the assessment of pathologic response, the most objective measure of sensitivity to neoadjuvant therapy, and a known prognostic factor for DFS and OS, that allows for adjuvant therapy guidance.^{2,15} In our review, most patients showed 90% or more pathologic necrosis. Although not statistically significant, pCR was associated with better DSS outcomes, with no patients who presented with pCR having local or distant disease recurrence. Furthermore, the administration of neoadjuvant (vs adjuvant) therapy facilitates complete surgical resection, allowing limb preservation^{2,9,13} and reducing local recurrence rates.^{12,14,17} Our study documented high percentage of patients with negative surgical margins, significantly improving LRFS. However, due to the reduced number of patients included, one of the main limitations of this review, this conclusion has limited statistical significance. Finally, tumor size, a variable already considered in staging systems, is also a prognostic factor, with patients with large extremity lesions having an increased risk of developing distant metastases.^{5,16,17} Our results also reflect this association, with a tendency for patients presenting with lesions greater than 10cm having poorer DDFS and DSS.

Although preoperative chemoradiation is associated with significant short-term toxicities,^{1,9,11,18} the ones observed in this study were manageable. In fact, despite a high percentage of patients presenting with treatment-related hematologic toxicities, most were transitory grade 3 or inferior, with only 18.8% of patients reporting grade 4 leukopenia or grade 4 thrombocytopenia, leading to a minor ChT cycle postponement. More importantly, no toxicities grade 5 were observed, as opposed to RTOG 95-14 study.¹¹

Regarding skin toxicity, lower percentages and intensities were also reported in this study compared to RTOG 95-14 results, with only 6.3% patients presenting with grade > 2 radiation-induced dermatitis. The use of CT – MRI image fusion for clinical volume definition, a smaller RT field design to the one used in the RTOG 95-14 protocol¹², and daily IGRT enabling reduced PTV margins, may have contributed to diminished tissue toxicity.^{3,12}

In this review, the rate of wound complications was 31.3%, which aligns with percentages reported in previous studies (32% - 43%).^{8,13,14,18} Being the higher risk of postoperative wound complications one of the main disadvantages of preoperative chemoradiation, comparing to its delivery in the adjuvant setting^{1,2,13}, these results are reasonable, especially when we consider that the majority were minor complications and did not require a secondary surgical intervention.

This study was, as previously stated, limited by its small study population, thus being underpowered for detection of significant associations between patient or tumor-related factors and

clinical outcomes. Besides, it is a single-institution analysis, with a retrospective design, that did not compare the described regimen to a control group. Systemic therapy was administered at the discretion of the assistant medical oncologist, with a wide variation in the timing of initiation, total number of cycles and drug combination (within the referred protocol). Adjuvant systemic therapy was also not considered and certainly influenced the reported clinical outcomes. Finally, the heterogeneity of tumor histology included also limits conclusions, as each subtype might behave differently regarding treatment response or patterns of disease recurrence.¹⁵

Conclusions

Preoperative chemoradiation is a valid treatment strategy for HRSTS, allowing for high rates of complete limb-sparing resections. Promising local and distant disease control rates were observed and are comparable to published survival outcomes. Acute hematologic toxicities reported were acceptable and less severe than previous studies. The use of modern simulation, planning and delivery RT techniques enables reduced treatment volumes and may have contributed to diminished tissue toxicity. However, multi-institutional prospective randomized trials are needed to further investigate potential benefits of this treatment strategy compared to adjuvant chemoradiation, regarding survival rates, short and long-term toxicity.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

TD: Study design, retrospective data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing, manuscript revisions

AS: Study design, critical review and manuscript revisions, project supervision.

PT: Retrospective data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing, manuscript revisions.

LM: Retrospective data collection, manuscript revisions.

IP: Retrospective data collection, manuscript revisions.

BF: Data analysis and interpretation, critical review and manuscript revisions.

JC: Manuscript revisions.

MB: Manuscript revisions, project supervision.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript/ todos os autores leram e aceitaram a versão publicada do manuscrito.

TD: Desenho do estudo, recolha retrospectiva de dados, análise e interpretação de dados, elaboração do manuscrito, revisão do manuscrito.

AS: Desenho do estudo, revisão crítica e alterações ao manuscrito, supervisão do projeto.

PT: recolha retrospectiva de dados, análise e interpretação de dados, elaboração do manuscrito, revisão do manuscrito

LM: recolha retrospectiva de dados, revisão do manuscrito.

IP: recolha retrospectiva de dados, revisão do manuscrito.

BF: recolha restrospectiva de dados, revisão crítica e alterações ao manuscrito.

JC: revisão do manuscrito.

MB: revisão do manuscrito, supervisão do projeto.

Ethical Disclosures / Responsabilidades Éticas

Conflict of interest disclosures: The authors report no conflicts of interest.

Patient confidentiality: Throughout the investigation, the confidentiality of patient data was ensured.

Funding: No funding has been received for the preparation of this paper.

Statement on human and animal rights: This study complies with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the hospital.

Declaração de conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Confidencialidade dos dados pessoais: Durante a investigação foi assegurada a confidencialidade dos dados dos doentes.

Financiamento: Nenhum financiamento foi recebido para a preparação deste artigo.

Declaração sobre direitos humanos e animais: Este estudo está em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia e foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

References

- Armstrong SA, Bishop AJ, Bui MM, Carr-Ascher J, Choy E, Connelly M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma Version 3.2023 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024. All rights reserved. Accessed 01/30/2024. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806
- Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, Bedi M, Bishop AJ, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2021 Sep-Oct;11(5):339-351. doi: 10.1016/j.prro.2021.04.005. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34326023
- Wang D, Abrams RA. Radiotherapy for soft tissue sarcoma: 50 years of change and improvement. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;244-51. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.244. PMID: 24857082
- Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014 Sep;260(3):416-21; discussion 421-2. doi: 10.1097/SLA.0000000000000869. PMID: 25115417; PMCID: PMC4170654.
- Baldini EH, Le Cesne A, Trent JC. Neoadjuvant Chemotherapy, Concurrent Chemoradiation, and Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:910-915. doi: 10.1200/EDBK_201421. PMID: 30231383
- Palassini E, Ferrari S, Verderio P, De Paoli A, Martin Broto J, Quagliuolo V, et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3628-34. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9394. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351345
- Rosenberg LA, Esther RJ, Erfanian K, Green R, Kim HJ, Sweeting R, Tepper JE. Wound complications in preoperatively irradiated soft-tissue sarcomas of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):432-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.037. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22677371; PMCID: PMC4166615
- Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, Choy E, Chen YL, Yoon SS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):875-83. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.002. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23092789; PMCID: PMC3777719
- Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 1;38(19):2178-2186. doi: 10.1200/JCO.19.03289. Epub 2020 May 18. PMID: 32421444
- Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 2010 Oct 1;116(19):4613-21. doi: 10.1002/cncr.25350. PMID: 20572040; PMCID: PMC3780573
- Chowdhary M, Sen N, Jeans EB, Miller L, Batus M, Gitelis S, et al. Neoadjuvant Interdigitated Chemoradiotherapy Using Mesna, Doxorubicin, and Ifosfamide for Large, High-grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremity: Improved Efficacy and Reduced Toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2019 Jan;42(1):1-5. doi: 10.1097/COC.0000000000000467. PMID: 29782358
- Ouyang Z, Trent S, McCarthy C, Cosker T, Stuart R, Pratap S, et al. The incidence, risk factors and outcomes of wound complications after preoperative radiotherapy and surgery for high grade extremity soft tissue sarcomas: A 14-year retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Nov;49(11):107086. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107086. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37741042.
- Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2231-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.5828. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667281; PMCID: PMC4486342
- Wang D, Harris J, Kraybill WG, Eisenberg B, Kirsch DG, Ettinger DS, et al. Pathologic Complete Response and Clinical Outcomes in Patients With Localized Soft Tissue Sarcoma Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy: The NRG/RTOG 9514 and 0630 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2023 May 1;9(5):646-655. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0042. PMID: 36995690; PMCID: PMC10064284
- DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 15;56(4):1117-27. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00186-x. PMID: 12829150
- Spolverato G, Callegaro D, Gronchi A. Defining Which Patients Are at High Risk for Recurrence of Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 May 27;21(7):56. doi: 10.1007/s11864-020-00753-9. PMID: 32462511
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235-41. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9. PMID: 12103287

Artigo original

Autores:

Mariana Nunes^{1,2}, Diana Nunes^{1,3}, Verónica Ferreira⁴, Cláudia Lobo⁴, Paula Monteiro⁴, Miguel Henriques Abreu^{5,6}, Carla Bartosch^{4,5,7}, Sara Ricardo^{1,3,8}

Afiliação:

1. Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S) da Universidade do Porto, Porto, Portugal
2. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal
3. Unidade de Investigação em Toxicologia (TOXRUN), Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário (CESPU), Gandra, Portugal
4. Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP), , Porto, Portugal
5. Porto Comprehensive Cancer Center Raquel Seruca (Porto.CCC), Porto, Portugal
6. Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP), Porto, Portugal
7. Grupo de Epigenética e Biologia do Cancro do Centro de Investigação do IPOP (CI-OPOP) / RISE@CI-IPOP (Rede de Investigação em Saúde), Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP), Porto, Portugal
8. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

ORCID:

Mariana Nunes - 0000-0002-4733-5778

Autor para correspondência:

Sara Ricardo
Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S) da Universidade do Porto,
4200-135 Porto, Portugal
sricardo@i3s.up.pt

Recebido/Received: 2023-02-06

Aceite/Accepted: 2024-03-29

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Que outra utilidade clínica poderão ter as ascites no carcinoma do ovário?

What other clinical use may ovarian carcinoma ascites have?

Resumo

A ascite no carcinoma do ovário (CO) é um dos sinais de metastização peritoneal e está presente frequentemente ao diagnóstico nos estadios avançados e na recidiva da doença. Este fluido seroso pode suportar o diagnóstico sendo drenado para alívio sintomático nas fases avançadas e posteriormente descartado. Neste contexto, a análise do líquido ascítico é uma oportunidade única para monitorizar a cinética das células tumorais presentes durante a progressão da doença sem necessidade de procedimentos invasivos adicionais. O objetivo deste trabalho foi estimar o potencial deste material biológico para avaliar a expressão de proteínas associadas com a resistência à quimioterapia (QT). Recebemos as ascites de pacientes do IPOP diagnosticadas com carcinoma seroso de alto grau obtidas ao diagnóstico (n=8) e durante o tratamento (n=8). Após a centrifugação de todo o volume do líquido ascítico drenado, as amostras foram fixadas em formol e incluídas em Histogel™ seguindo-se o processamento histológico. Nestas amostras citológicas, foi realizada a técnica de imunocitoquímica para avaliar a expressão de quatro biomarcadores associados com a resistência à QT (ALDH1, SOX2, CD44v6 e P-gp). Os nossos resultados indicam que a centrifugação do volume total drenado das pacientes contem, em geral, um número de células satisfatório para realizar diversas técnicas histológicas e estudos moleculares. A expressão dos marcadores de células estaminais de cancro, ALDH1, SOX2 e CD44v6, em amostras antes da QT foi frequentemente negativa ou com baixos níveis de expressão. No entanto, nas amostras recebidas após QT, observa-se maior número de amostras com expressão de, pelo menos, um destes biomarcadores. A expressão do marcador de resistência a múltiplas drogas (P-gp) foi exclusivamente observada em amostras de pacientes com doença refratária. Os resultados deste estudo são indicadores do potencial da avaliação de marcadores estaminais ou associados com a resistência à QT nos líquidos ascíticos drenados de pacientes durante o percurso da doença e revelam uma nova utilidade clínica das ascites no contexto do CO.

Palavras-chave: Carcinoma do ovário; Ascite; Processamento citológico; Biomarcadores; Resistência à quimioterapia.

Abstract

Ascites in ovarian carcinoma (OC) is one of the signs of peritoneal metastization and is often present at diagnosis in advanced stages and disease recurrence. This serous fluid can support the diagnosis and be drained for symptomatic relief in advanced phases and subsequently discarded. In this context, ascitic fluid analy-

sis is a unique opportunity to monitor the kinetics of tumour cells during disease progression without the need for additional invasive procedures. The objective of this work was to estimate the potential of this biological material to evaluate the expression of proteins associated with resistance to chemotherapy (QT). We received ascites from IPOP patients diagnosed with high-grade serous carcinoma obtained at diagnosis (n=8) and during treatment (n=8). After centrifugation of the entire volume of the drained ascitic liquid, the samples were fixed in formaldehyde and embedded in Histogel™, followed by histological processing. In these cytological samples, the immunocytochemistry technique was performed to evaluate the expression of four biomarkers associated with resistance to therapy (ALDH1, SOX2, CD44v6 and P-gp). Our results indicate that centrifugation of the total volume drained from patients contains, in general, a satisfactory number of cells to perform several histological techniques and molecular studies. The expression of cancer stem cell markers, ALDH1, SOX2 and CD44v6, in samples before QT was often negative or with low expression levels. However, in the samples received after QT, there is an increase in the number of samples with an expression of at least one of these biomarkers. The expression of the multidrug resistance marker (P-gp) was exclusively observed in samples of patients after QT. The results of this study are indicators of the potential of the evaluation of stem markers associated with resistance to QT in ascitic fluids drained from patients during the disease course and reveal a new clinical utility of ascites in the context of OC.

Key-words: Ovarian carcinoma; Ascites; Cytologic processing; biomarkers; resistance to therapy.

Introdução

O carcinoma do ovário (CO) permanece como a neoplasia mais letal do aparelho reprodutor feminino, sendo o oitavo cancro com maior incidência e a sétima causa de morte por cancro em mulheres em todo o mundo.¹ O carcinoma seroso de alto grau representa o subtipo histológico mais agressivo, principalmente pela dificuldade de deteção em estadios precoces, sendo diagnosticado frequentemente com presença de disseminação peritoneal.² Apesar de alguns avanços nas últimas décadas, nomeadamente com a aprovação dos inibidores da PARP e inibidores da angiogénese, o tratamento *standard* baseia-se na cirurgia de citorredução ótima e a quimioterapia (QT) com o duplo Carboplatina e Paclitaxel.³ A QT neoadjuvante pode ser efetuada em pacientes para diminuir o volume tumoral e aumentar a probabilidade de sucesso da cirurgia citoredutora (Figura 1).⁴

A ascite surge de um processo inflamatório que induz a acumulação anormal de uma grande quantidade de líquido na cavidade peritoneal⁵ podendo ocorrer em diferentes patologias, incluindo cirrose, pancreatite, nefrite, insuficiência cardíaca e cancro.⁶ Mais de um terço das pacientes com CO apresenta ascite.⁷ Quando é detetada ao diagnóstico, é usada como método complementar de diagnóstico, no entanto, após esta

fase, este líquido seroso é drenado para alívio de sintomas e é descartado.^{8,9} A composição do líquido ascítico no contexto de malignidade é muito complexa e inclui componentes celulares, tais como, células tumorais, imunológicas, estromais e mesoteliais, e componentes acelulares, como por exemplo, citocinas, quimiocinas e metabolitos, que promovem a disseminação peritoneal, sendo a sua presença e volume um indicador de mau prognóstico.^{10,11} As ascites malignas são uma excelente fonte de material para investigação em oncologia devido ao seu volume e localização de fácil acesso, podendo ser utilizadas para avaliação da cinética tumoral resultante da resposta aos tratamentos oncológicos (Figura 1).¹²

O foco principal deste trabalho foi avaliar o potencial das ascites para prever a resistência à QT através da avaliação da expressão de proteínas associadas com a quimiorresistência. Para isso, avaliamos vários marcadores através da técnica de imunocitoquímica, nas células presentes nas ascites obtidas de pacientes com carcinoma seroso de alto grau, antes e após QT.

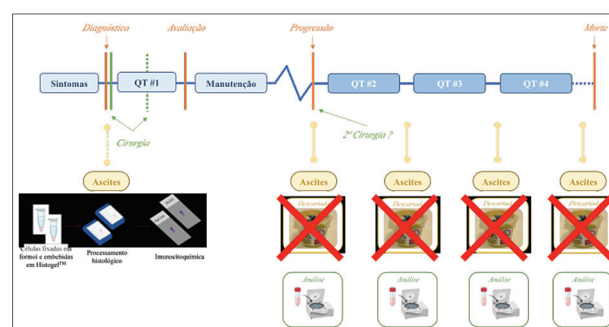


Figura 1. Esquema representativo da evolução clínica do carcinoma do ovário e uma nova abordagem de aproveitamento dos líquidos ascíticos ao longo do percurso da doença.

Material e Métodos

Coorte de Pacientes

Neste estudo incluímos 13 pacientes diagnosticadas com carcinoma seroso de alto grau do ovário que desenvolveram ascite, em seguimento no IPOP entre 2017 e 2022. Foram usadas 16 amostras de líquidos ascíticos, colhidos destas doentes para Biobanco. Foram colhidas 8 amostras de ascites antes da QT e 8 amostras de ascites após QT. Para 3 pacientes, nomeadamente, HGSC2, HGSC5 e HGSC11 foram colhidas ascites antes da QT (HGSC2.1, HGSC5.1 e HGSC11.1) e após QT (HGSC2.2, HGSC5.2 e HGSC11.2). Todas as amostras foram selecionadas de acordo com as diretrizes éticas locais, conforme estipulado pela Declaração de Helsinki, e aprovadas pelo Comitê de Ética do IPOP (REF CES.092R1/019).

Processamento e Armazenamento das Ascites

O volume total da ascite foi centrifugado (400 g, durante 10 minutos) na sua totalidade e as frações celulares e acelulares

foram separadas. O sobrenadante foi imediatamente armazenado a -80°C (de acordo com a Figura 2) e a componente celular foi submetida a um tampão de lise das hemácias, de acordo com as instruções do fabricante. Em resumo, as células foram ressuspensas no tampão de lise de glóbulos vermelhos (1x) e incubadas durante 5 minutos, à temperatura ambiente e com agitação ocasional. A reação foi interrompida pela adição de uma solução salina tamponada de fosfato (1x), seguindo-se uma centrifugação a 400 g, durante 5 minutos. A fração celular foi dividida e separada para diferentes propósitos, tal como descrito na **Figura 2**. Especificamente para este estudo, uma porção da fração celular foi fixada em formol tamponado 4% (v/v) (AppliChem, Barcelona, Espanha), durante aproximadamente 1 hora, à temperatura ambiente e com agitação. De seguida, a porção celular foi ressuspensa em Histogel™ aquecido e liquefeito (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EUA) e rapidamente centrifugada a 3000 rpm, durante 1 minuto, à temperatura ambiente, ficando a solidificar durante 30 minutos a 4°C . O cone de Histogel™ com o *pellet* de células foi colocado numa cassete histológica, seguindo para o processamento histológico *standard*, inclusão em parafina e corte histológico.

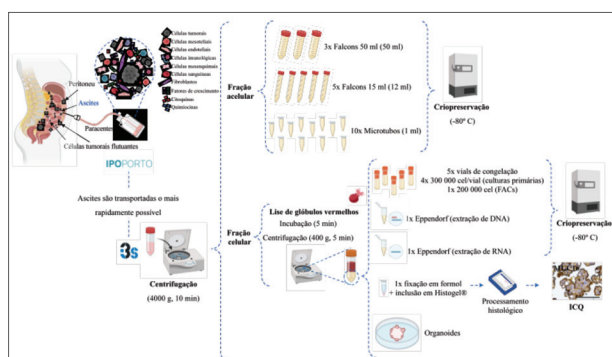


Figura 2. Esquema representativo do processamento e armazenamento das ascites e as possíveis utilidades das frações celulares e acelulares. ICQ – Imunocitoquímica.

Imunocitoquímica

A imunocitoquímica foi realizada conforme descrito previamente noutra publicação.¹³ Resumidamente, após a desparafinação e hidratação, foi realizada a recuperação antigénica através do calor (98°C) com uma solução de tampão citrato (1:100 a pH 6,0; ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EUA) ou ácido etilenodiaminotetracético (EDTA; 1:100; ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EUA). A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada por uma solução de peróxido de hidrogénio a 3% (v/v) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EUA). De seguida, as lâminas foram incubadas com anticorpos monoclonais específicos para detetar as proteínas mucina 16 (MUC16; 1:60, M11, Dako, Santa Clara, CA, EUA), mesotelina (MSLN; 1:50, SP74, ThermoFisher Scientific, Waltham,

MA, EUA), enzima aldeído desidrogenase 1 (ALDH1; 1:200, D9Q8E, Cell Signaling Technology, Massachusetts, MA, EUA), SRY-box fator de transcrição 2 (SOX2; 1:25, SP76, Cell Marque, California, CA, EUA), CD44v6 (1:100; MA54, Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e P-glicoproteína (P-gp; 1:1200, EPR10364-57, Abcam, Cambridge, Reino Unido), durante 1 hora, à temperatura ambiente. O sistema de deteção utilizado foi o *kit* da Dako REAL™ EnVision™ Detection System Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse (Agilent Dako, Santa Clara, CA, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Os anticorpos primários foram detetados utilizando um anticorpo secundário com polímero de peroxidase e a diaminobenzidina foi utilizada como cromógeno para visualizar a reação. A hematoxilina foi usada para o contraste nuclear, seguindo-se a desidratação, diafanização e montagem das lâminas. Foram incluídos controlos negativos e positivos em cada uma das reações. As lâminas foram avaliadas num microscópio Brightfield Leica DM2000 LED (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha), por três observadores independentes (SR, MN e DN) que registaram a percentagem de células tumorais marcadas segundo os intervalos: (0%) Negativo; (1 – 10%) Baixo; (11 – 25%) Baixo/Moderado; (26 – 50%) Moderado; (51 – 75%) Moderado/Alto; e (76 – 100%) Alto.¹³⁻¹⁵

Resultados

O volume dos líquidos ascíticos recebidos variou entre 1 e 4 litros, aproximadamente. Em geral, a centrifugação da totalidade do líquido permitiu a obtenção de um *pellet* de células nucleadas suficiente para fazer um citobloco e a congelação de parte deste material celular a -80°C . A grande maioria das amostras foi obtida de pacientes em estadios avançados da doença (FIGO III e IV).

Confirmamos, nas nossas amostras, uma alteração da expressão das glicoproteínas, MUC16 e MSLN, habitualmente descritas como sobre-expressas no carcinoma seroso de alto grau.^{16,17} Todas as nossas amostras (16/16) apresentam uma elevada expressão membranar (76 – 100% das células tumorais marcadas) da MUC16, independentemente de serem obtidas antes ou após QT (**Figura 3**). Relativamente à expressão da MSLN, os resultados formam semelhantes, verificando-se uma elevada expressão membranar (51 – 75% e 76 – 100% das células tumorais marcadas, 3/16 e 13/16, respetivamente) em todas as amostras, independentemente de serem obtidas antes ou após QT (**Figura 3**).

A expressão da ALDH1 e do SOX2, previamente descritos como marcadores de células estaminais no CO¹³ é variável nas nossas amostras. Observou-se uma baixa expressão da ALDH1 em 1/8 amostras obtidas antes da QT e uma expressão baixa ou moderada/alta em 2/8 amostras obtidas após QT (**Figura 3**). De modo semelhante, a expressão do SOX2 foi, na maioria dos casos, classificada como negativa (7/8) ou baixa expressão (1/8) para as amostras obtidas antes da QT. No entanto, em

3/8 das amostras obtidas após QT, foi observada uma expressão baixa/moderada (2/8) e alta (1/8) do SOX2 (**Figura 3**). A expressão do CD44v6, outro marcador de células estaminais habitualmente presente na população inicial do CO e associado à metastização¹³, foi frequentemente negativa (7/8) ou baixa/moderada (1/8) em amostras obtidas antes da QT. No entanto, o número de casos com expressão de CD44v6 aumentou nas amostras obtidas após a QT (3/8) (**Figura 3**).

A expressão da P-gp, uma bomba de efluxo transmembranar que impede a captação de drogas antineoplásicas¹⁸ foi variável. Em todas as amostras obtidas ao diagnóstico, a expressão da P-gp foi negativa (8/8), mas nas amostras obtidas após QT foi observado um aumento de expressão (3/8 amostras positivas) (**Figura 3**).

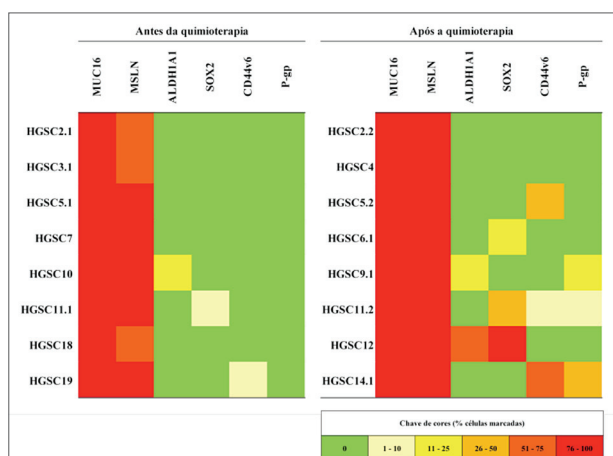


Figura 3. Mapa de calor demonstrando a percentagem de células tumorais marcadas para MUC16, MSLN, ALDH1, SOX2, CD44v6 e P-gp em ascites de pacientes com cancro do ovário obtidas antes (n=8) e após (n=8) os tratamentos com quimioterapia.

Na **Figura 4**, apresentamos imagens representativas para a expressão de MUC16, MSLN, ALDH1, SOX2, CD44v6 e P-gp de amostras de pacientes obtida antes (HGSC5.1) e após (HGSC5.2, HGSC9.1 e HGSC12) tratamento com QT, que apresentam diferentes perfis de expressão. Em todas as amostras obteve-se elevada expressão das glicoproteínas MUC16 e a MSLN, independente de serem obtidas antes ou após QT. Na amostra HGSC5.1, obtida de uma paciente antes da QT, observou-se negatividade para a ALDH1, o SOX2, o CD44v6 e a P-gp (**Figura 3 e 4**). Para a mesma paciente, mas após QT (HGSC5.2), manteve-se a ausência de expressão para a ALDH1, SOX2 e P-gp, mas foi registado o aparecimento de uma expressão moderada (26 – 50% de células tumorais marcadas) de CD44v6 (**Figura 3 e 4**). Na amostra HGSC9.1, obtida de uma paciente após QT, observou-se uma baixa/moderada expressão (cerca de 11 – 25% das células tumorais marcadas) para a ALDH1 e a P-gp; e negatividade para o SOX2 e o CD44v6 (**Figura 3 e 4**). Por outro lado, a amostra HGSC12, também obtida após QT, apresentou uma elevada expressão (51 – 75% e 76 – 100% de células tumorais marcadas) para a ALDH1 e o

SOX2, respetivamente, mas foi negativa para o CD44v6 e a P-gp (**Figura 3 e 4**). Os perfis de expressão destes biomarcadores são variados, mas observa-se uma tendência para um aumento da positividade em pacientes após QT.

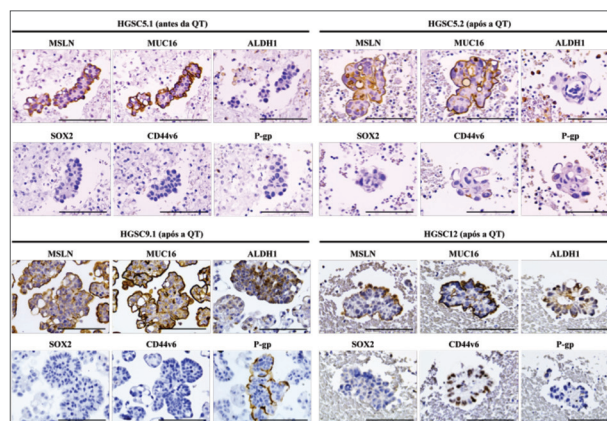


Figura 4. Imagens representativas das expressões para a MSLN, MUC16, ALDH1, SOX2, CD44v6 e P-gp, em amostras obtidas antes da quimioterapia, nomeadamente a paciente HGSC5.1 e amostras obtidas após quimioterapia, designadamente as pacientes HGSC5.2, HGSC9.1 e HGSC12. Nas amostras destas pacientes podemos observar diferentes perfis de expressão para os biomarcadores estudados. Todas as imagens foram obtidas num microscópio de campo claro Leica DM2000 LED (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemanha), numa ampliação de 400x. A escala representa 100 µm.

Discussão

Neste trabalho pretendemos chamar a atenção para a utilidade clínica do líquido ascítico no CO, principalmente no contexto após QT. O procedimento atual de descarte destes líquidos deverá ser reavaliado, equacionando-se a pertinência da avaliação da expressão de marcadores associados com a resistência à QT através da técnica de imunocitoquímica e/ou outras técnicas de biologia molecular. A baixa celularidade ao nível das populações tumorais presentes nas ascites tem vindo a ser descrita como a principal desvantagem do seu estudo.¹⁹ Atualmente, relativamente a efusões serosas para diagnóstico, são aceites que sejam estudados entre 50 e 75 ml de fluídos para diminuir o potencial de resultados falso-negativos.²⁰ No entanto, é importante refletir sobre esta técnica de processamento dos líquidos ascíticos, sendo avaliada a importância de processar/centrifugar o volume total do líquido drenado para que se possa obter o máximo de rendimento. Esta reflexão poderá também ser feita noutros modelos tumorais cujo processo de metastização se associa a ascite, por exemplo, cancro gástrico difuso, cancro pancreático, entre outros. A maximização da celularidade deste tipo de amostras possibilitará a preservação destas células nos biobancos nacionais, permitindo vários estudos ao longo do decurso da doença.

Os nossos resultados relativamente à expressão da MUC16 e MSLN demonstraram elevada expressão membranar para to-

das as amostras, o que está de acordo com as evidências publicadas.^{16,21} Neste estudo, foram avaliadas as expressões de alguns marcadores associados com estaminalidade e resistência à QT (SOX2, ALDH1, CD44v6 e P-gp) em apenas 16 amostras. No entanto, salientamos que será importante avaliar a expressão de outros biomarcadores preditivos da resistência à QT, por exemplo, o RAD51^{22,23} e CTR1^{24,25}, e aumentar a coorte de pacientes para que os resultados obtidos sejam validados. A expressão de SOX2 e ALDH1 foi descrita em células de carcinoma seroso de alto grau com maior capacidade tumorigénica e de invasão, e foram correlacionados com a quimiorresistência e pior prognóstico.²⁶⁻²⁸ Os nossos resultados mostram que a expressão destes dois biomarcadores, e também do CD44v6, foi mais elevada em amostras obtidas após QT em comparação com as amostras obtidas ao diagnóstico. A P-gp é frequentemente expressa por células de várias neoplasias, incluindo carcinomas do ovário e foi correlacionada com um fenótipo de multirresistência²⁹ e com pior prognóstico³⁰. Os nossos resultados mostram que a P-gp está mais frequentemente expressa em amostras após QT em comparação com amostras obtidas antes do tratamento com QT. Algumas amostras apresentam expressão destes marcadores associados à resistência à QT ao diagnóstico. Estes diferentes fenótipos antes da QT revelam uma heterogeneidade tumoral que, nestes casos, pode estar associada com a resistência intrínseca.³¹ Assim, tanto em amostras obtidas antes como após QT, o estudo imunocitoquímico da componente celular dos líquidos ascíticos permite uma caracterização fenotípica dos diferentes perfis tumorais de resistência e obter informações que poderão ter utilidade na prática clínica.

Conclusão

Os resultados deste estudo são indicadores do potencial da avaliação de marcadores estaminais ou associados com a resistência à QT nos líquidos ascíticos drenados de pacientes durante o percurso da doença, revelando uma nova utilidade clínica das ascites no CO. A centrifugação do volume total das amostras permitiu um elevado rendimento a nível de celularidade, possibilitando o estudo imunocitoquímico com vários biomarcadores. Nestas amostras citológicas, observamos agrupamentos de células tumorais com expressão de duas glicoproteínas (MUC16 e MSLN) tipicamente expressas nos tumores sólidos. A expressão de marcadores de células estaminais de cancro e/ou marcadores de quimiorresistência foi mais frequentemente observada em amostras após QT em comparação com amostras obtidas antes da QT. Estes resultados destacam a importância da avaliação do material celular presente nas ascites, constituindo uma oportunidade única para realizar estudos longitudinais em contextos tumorais onde a obtenção de amostras biológicas do tumor (biópsias) é difícil ou não é clinicamente possível.

Agradecimentos

Mariana Nunes e Diana Nunes agradecem à FCT/MCTES e UE pelo apoio financeiro das bolsas de doutoramento (2020.04720.BD e 2021.05081.BD, respetivamente) que foram cofinanciadas pelo Fundo Social Europeu (FSE) através do Programa Operacional Regional Norte (Norte 2020).

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

MN, DN: Execução do estudo, processamento de amostras, análise e interpretação de dados, elaboração do manuscrito

VF, CL, PM: Recolha e processamento de amostras, interpretação de dados e revisão crítica no manuscrito

SR, CB, MHA: Desenho e execução do estudo, análise e interpretação dos dados, revisão crítica e alterações ao manuscrito

MN, DN: Execution of the study, processing of samples, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript

VF, CL, PM: Sample collection and processing, data interpretation and critical review of the manuscript

SR, CB, MHA: Study design and execution, data analysis and interpretation, critical review and manuscript changes

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Confidencialidade dos dados: Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados dos doentes

Fontes de financiamento: Este projeto foi apoiado pelo projeto “HOPE – Improving Ovarian Cancer Patient’s survival” uma doação de uma paciente com cancro do ovário ao Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP).

Proteção de Pessoas e Animais: O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética do CES Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-PORTO, Ref.92R1/019).

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado, revisão externa por pares

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest

Data confidentiality: Throughout the investigation pro-

cess, the confidentiality of patient data was ensured

Funding sources: This project was supported by the project “HOPE – Improving Ovarian Cancer Patients Survival”, a donation from an ovarian cancer patient to the Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto (IPATIMUP).

Protection of People and Animals: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the CES Portuguese Institute of Oncology of Porto (IPO-PORTO, Ref.92R1/019).

Provenance and Peer Review: Not commissioned, external peer review

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
2. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4).
3. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2519-29.
4. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
5. Nunes M, Ricardo S. Chemoresistance in Ovarian Cancer: The Role of Malignant Ascites. In: Lele S, editor. *Ovarian Cancer*. Brisbane (AU)2022. p. 27-42.
6. Chiejina M, Kudravalli P, Samant H. Ascites. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
7. Ahmed N, Riley C, Oliva K, Rice G, Quinn M. Ascites induces modulation of alpha6beta1 integrin and urokinase plasminogen activator receptor expression and associated functions in ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1475-85.
8. Kipps E, Tan DS, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):273-82.
9. Rickard BP, Conrad C, Sorrin AJ, Ruhi MK, Reader JC, Huang SA, et al. Malignant Ascites in Ovarian Cancer: Cellular, Acellular, and Biophysical Determinants of Molecular Characteristics and Therapy Response. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
10. Hinshaw DC, Shevde LA. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Res*. 2019;79(18):4557-66.
11. Worzfeld T, Pogge von Strandmann E, Huber M, Adhikary T, Wagner U, Reinartz S, et al. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:24.
12. Zhang X, Chen L, Liu Y, Xu Y, Zhang X, Shi Y, et al. Improving the cytological diagnosis of high-grade serous carcinoma in ascites with a panel of complementary biomarkers in cell blocks. *Cytopathology*. 2018;29(3):247-53.
13. Nunes M, Pacheco F, Coelho R, Leitao D, Ricardo S, David L. Mesothelin Expression Is Not Associated with the Presence of Cancer Stem Cell Markers SOX2 and ALDH1 in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
14. Marcos-Silva L, Ricardo S, Chen K, Blixt O, Arigi E, Pereira D, et al. A novel monoclonal antibody to a defined peptide epitope in MUC16. *Glycobiology*. 2015;25(11):1172-82.
15. Ricardo S, Marcos-Silva L, Pereira D, Pinto R, Almeida R, Soderberg O, et al. Detection of glyco-mucin profiles improves specificity of MUC16 and MUC1 biomarkers in ovarian serous tumours. *Mol Oncol*. 2015;9(2):503-12.
16. Coelho R, Marcos-Silva L, Ricardo S, Ponte F, Costa A, Lopes JM, et al. Peritoneal dissemination of ovarian cancer: role of MUC16-mesothelin interaction and implications for treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(2):177-86.
17. Coelho R, Ricardo S, Amaral AL, Huang YL, Nunes M, Neves JP, et al. Regulation of invasion and peritoneal dissemination of ovarian cancer by mesothelin manipulation. *Oncogenesis*. 2020;9(6):61.
18. Seelig A. P-Glycoprotein: One Mechanism, Many Tasks and the Consequences for Pharmacotherapy of Cancers. *Front Oncol*. 2020;10:576559.
19. Nambirajan A, Jain D. Cell blocks in cytopathology: An update. *Cytopathology*. 2018;29(6):505-24.
20. Pinto D, Chandra A, Crothers BA, Kurtycz DFI, Schmitt F. The international system for reporting serous fluid cytopathology-diagnostic categories and clinical management. *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(6):469-77.
21. Zurawski VR, Jr., Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(5):677-80.
22. Feng Y, Wang D, Xiong L, Zhen G, Tan J. Predictive value of RAD51 on the survival and drug responsiveness of ovarian cancer. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):249.
23. Hoppe MM, Jaynes P, Wardyn JD, Upadhyayula SS, Tan TZ, Lie S, et al. Quantitative imaging of RAD51 expression as a marker of platinum resistance in ovarian cancer. *EMBO Mol Med*. 2021;13(5):e13366.
24. Kilari D, Guancial E, Kim ES. Role of copper transporters in platinum resistance. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):106-13.
25. Yoshida H, Teramae M, Yamauchi M, Fukuda T, Yasui T, Sumi T, et al. Association of copper transporter expression with platinum resistance in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1409-14.
26. Baath M, Westbom-Fremer S, Martin de la Fuente L, Ebbesson A, Davis J, Malander S, et al. SOX2 is a promising predictor of relapse and death in advanced stage high-grade serous ovarian cancer patients with residual disease after debulking surgery. *Mol Cell Oncol*. 2020;7(6):1805094.
27. Fischer AK, Pham DL, Bosmuller H, Lengerke C, Wagner P, Bachmann C, et al. Comprehensive in situ analysis of ALDH1 and SOX2 reveals increased expression of stem cell markers in high-grade serous carcinomas compared to low-grade serous carcinomas and atypical proliferative serous tumors. *Virchows Arch*. 2019;475(4):479-88.
28. Kaipio K, Chen P, Roering P, Huhtinen K, Mikkonen P, Ostling P, et al. ALDH1A1-related stemness in high-grade serous ovarian cancer is a negative prognostic indicator but potentially targetable by EGFR/mTOR-PI3K/aurora kinase inhibitors. *J Pathol*. 2020;250(2):159-69.
29. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(2):116-24.
30. Penson RT, Oliva E, Skates SJ, Glyptis T, Fuller AF, Jr., Goodman A, et al. Expression of multidrug resistance-1 protein inversely correlates with paclitaxel response and survival in ovarian cancer patients: a study in serial samples. *Gynecol Oncol*. 2004;93(1):98-106.
31. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):81-94.

Artigo original

Autores:

Joana Carvalho Mendonça¹, Ana Luísa Campos², João Martins¹, Ana Barbosa¹, Ana Sofia Rolo¹, Liliana Oliveira¹, Carolina Carvalho¹, Ilda Faustino¹, Alexandra Teixeira¹, Amílcar Mesquita³, Camila Coutinho¹

Afilição:

1. Serviço de Oncologia Médica, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães
2. Serviço de Medicina Interna, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães
3. Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães

ORCID:

Joana Carvalho Mendonça - 0000-0002-3188-5767

Autor para correspondência:

Joana Carvalho Mendonça
ULS do Alto Ave
Rua dos Cutileiros, Creixomil
4835-044 Guimarães, Portugal
joanacmendonca@gmail.com

Recebido/Received: 2023-07-04

Aceite/Accepted: 2023-12-04

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancer searching after unprovoked Thromboembolism – still a clinical controversy

Investigação paraneoplásica após um tromboembolismo idiopático – Uma controvérsia clínica

Abstract

Introduction: Several trials failed to demonstrate the benefits of extensive screening for the diagnosis of cancer after unprovoked venous thromboembolism (VTE). The RIETE investigators recently proposed a score aimed to identify a subgroup of patients at higher risk of occult cancer in this setting, that would benefit from more extensive workup.

Methods: We performed a prospective and observational clinical study, that aimed to validate the RIETE score in patients with unprovoked VTE. We calculated the RIETE score to all patients, and the high-risk patients performed a CT scan of the thorax, abdomen and pelvis, an upper gastrointestinal endoscopy and a colonoscopy. All patients had clinical visits every three months for one year.

Results: We included 34 patients between November 2020 and April 2022. Eight patients (23,5%) had a high-risk RIETE score. After a median follow-up of 21 months no cancer diagnosis was found.

Discussion and Conclusion: These results do not allow us to conclude about the RIETE score power to distinguish high from low-risk patients of having a cancer diagnosis after VTE, and further research is needed.

Key-words: Thromboembolism; cancer; RIETE score.

Resumo

Introdução: Vários ensaios não conseguiram demonstrar os benefícios do rastreio extenso para o diagnóstico de cancro após um tromboembolismo venoso idiopático (TEV). Os investigadores do RIETE propuseram recentemente um score para identificar um subgrupo de doentes com maior risco de cancro oculto neste contexto, que beneficiaria de uma investigação mais extensa.

Métodos: Foi realizado um estudo clínico prospetivo e observacional, que teve como objetivo validar o score RIETE em doentes com TEV idiopático. Calculamos o score RIETE, e os doentes de alto risco realizaram tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdómen e pélvis, endoscopia digestiva alta e colonoscopia. Todos os doentes foram avaliados em consulta de três em três meses durante um ano.

Resultados: Foram incluídos 34 doentes entre novembro de 2020 e abril de 2022. Oito doentes (23,5%) tinham um score de RIETE de alto risco. Após um seguimento médio de 21 meses não houve qualquer diagnóstico oncológico.

Discussão e Conclusão: Estes resultados não permitem concluir acerca da capacidade do score de RIETE para distinguir os doentes de alto e baixo

risco de vir a ter um diagnóstico oncológico após TEV, pelo que é necessário continuar a investigação.

Palavras-chave: Tromboembolismo; cancro; score de RIETE.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE), which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is defined as unprovoked when no risk factors, as trauma, prolonged immobility, pregnancy or thrombophilia can be identified.

VTE is a common complication of cancer, described for the first time in 1865 by Trousseau. Unprovoked VTE may be the first sign of cancer, and approximately 5%-10% of patients will have a cancer diagnosis in the first year following the thrombotic event, there after the risk seems to be like the general population.¹⁻⁵ Cancers more often diagnosed in this context are pancreatic, liver, ovarian lung and non-Hodgkin lymphoma, however it has been described with many more.^{1-2,6-9} The principle behind this phenomenon is that when the VTE occurs, the patient has already a cancer that is occult at the time. These cancers are thought to be more aggressive, and it's expected that they become apparent in a shortly after the thrombotic event.¹⁰ The goal is to diagnose the occult cancer at an earlier stage, that could allow treatment.

The initial approach to patients diagnosed with unprovoked VTE should include a careful clinical history and physical examination that could point the underlying cause. There's an agreement, that cancer screening exams, suitable to the patient sex and age, should be carried out. Beyond that, the scientific community haven't been able to establish which exams should be included in the investigation to reach a cancer diagnosis. Several prospective randomized trials failed to demonstrate the benefit of an extensive screening, and adding computed tomography (CT) of abdomen/pelvis¹⁻² or 18F-Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG PET/CT)⁶ did not yield more cancer diagnoses or a survival advantage.

To identify VTE patients with increased risk of cancer, that would have grater benefit from an extensive screening, a prediction score was developed from the Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) database.¹¹ They recognized five positive (male gender, age > 70 years, chronic lung disease, anaemia, elevated platelet count) and two negative (prior VTE and recent surgery) risk factors for cancer after VTE that composed the RIETE score, which divides the patients into a low risk (score≤2) or high risk (score≥3) group. Three validations of the RIETE score have been published –an internal validation from the RIETE registry, and two post hoc analyses of the MVTEP and Hokusai-VTE trials.^{10,12,13} One study couldn't show its dictomization value.¹⁴

We conducted a retrospective study in the Internal Medicine ward of Senhora da Oliveira Hospital (SOH) with the inclusion of 116 patients, from which 17 had a new cancer diagno-

sis. The RIETE score was able to identify 13 (36,1%) patients as high-risk of cancer diagnosis after an unprovoked VTE, showing a good discriminative power, evident by the area under the ROC curve of 0.81 (0.67-0.94 CI 95%). However, we identified several limitations, mostly because of its retrospective nature.¹⁵

To confirm these good results and with the goal of introducing this helpful and much needed tool in the clinical practice, we designed an unicentric prospective trial at SOH. We aimed to evaluate the RIETE score performance in identifying the patients at a high-risk of a cancer diagnosis after a VTE and validate its clinical use.

Material and Methods

We performed a prospective and observational clinical study, that aimed to validate the RIETE score in patients with unprovoked VTE.

Patients were identified by the doctors who made the VTE diagnosis in the emergency room (mainly internists and vascular surgeons), who then made an appointment for oncology-thrombosis consultation.

All patients with 18 years and older and an acute and symptomatic DVT or PE, proven by a complementary diagnostic exam (lower limbs ecodoppler and/or angiography computed tomography of the thorax) were eligible. From the beginning, we excluded patients with active cancer diagnosis, immobilization (defined as non-surgical patients who were bed restricted for at least 4 consecutive days in the last 2 months), recent plane travel, pregnancy, or puerperium. Later, we also included COVID-19 diagnosis as an exclusion criterion.

RIETE score was calculated in the first appointment. High-risk patients performed a CT scan of the thorax, abdomen and pelvis, an upper gastrointestinal endoscopy and a colonoscopy. All patients had age adjusted cancer screening tests and had follow-up consultations with clinical evaluation every three months for one year.

We had approval from or hospital ethical board, and all subjects signed a written consent.

Results

We included 34 patients between November 2020 and April 2022, 21 were women and the median age was 57 years. DVT was diagnosed in 47,1% (n=15) of the patients and PE in 41,2% (n=13), while 11,8% (n=6) had both events.

Eight patients (23,5%) had a high-risk RIETE score and you can see their score punctuations in **table 1**.

After a median follow-up of 21 months no cancer diagnosis was found.

Table 1. RIETE score variables from patients with a high risk score

Patient inclusion number	5	8	10	14	16	20	23	31
Age > 70 years (2 points)	2	2	2	2	0	2	2	2
Male sex (1 point)	1	0	1	1	0	0	0	0
Chronic Lung Disease (1 point)	1	0	0	0	0	0	0	0
Anemia* (2 points)	0	0	0	0	2	2	2	2
Platelets > 350000/L (2 points)	0	2	0	0	2	2	0	0
Prior VTE (-1 point)	-1	0	0	0	0	0	0	0
Recent Surgery (-1 point)	0	0	0	0	0	0	0	0
RIETE Score	3	4	3	3	4	6	4	4

* Hb <13 in men and Hb<12 in women.

Discussion and Conclusion

These results aren't the expected and do not allow us to clearly state on the RIETE score power to distinguish high from low-risk patients of having a cancer diagnosis after VTE. This is mainly because the recruitment goals weren't reached, which we attribute to the COVID-19 pandemic period, that altered the clinical practice. Also knowing of the high association between COVID-19 infection and PE, we had to include this infection as an exclusion criterion.

A common criticism to this score, which we clearly verified, is that its distinguishing power is largely anchored on the age factor. Of the eight patients with high-risk score in our study, only one didn't have more than 70 years of age. The question raised is if the distinguishing factor could be age alone.

Giving the controversial results of the RIETE score, there is also the need to find some new variables that could help in the selection of higher risk patient, and furthermore, identify other markers that could point out a cancer diagnosis during the follow-up of patients in the low-risk group, who didn't undergo extensive screening tests, and in the high-risk group that didn't get a diagnosis after the initial screening tests. D-dimer and neutrophil lymphocyte ratio.

We still think these is a relevant work that tries to solve an important clinical question, that could impact physicians and patients that deal with VTE, and so we hope to achieve a greater population number so that we can get meaningful results and establish the RIETE score ability to identify a group of patients at higher risk of cancer diagnosis after an unprovoked VTE. We are waiting the results of another work, looking to validate the RIETE score, with open recruitment until December 2023 (NCT03937583).

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

JCM: Bibliographic review, methodology, data harvesting, statistical analyses, writing of the original manuscript
 ALC: Bibliographic review, methodology, data harvesting
 JM: Bibliographic review, methodology, data harvesting, sta-

tistical analyses

AB: Bibliographic review, methodology, data harvesting

ASR: Conceptualization, data harvesting, Review

LO: Conceptualization, data harvesting, Review

CCar: Conceptualization, data harvesting, Review and Editing

IF: Conceptualization, data harvesting, Review

AT: Conceptualization, data harvesting, Review

AM: Conceptualization and Review

CCou: Conceptualization, data harvesting, Review

JCM: Pesquisa bibliográfica, metodologia, colheita de dados, análise estatística, escrita do manuscrito original

ALC: Pesquisa bibliográfica, metodologia, colheita de dados

JM: Pesquisa bibliográfica, metodologia, colheita de dados, análise estatística,

AB: Pesquisa bibliográfica, metodologia, colheita de dados,

ASR: Conceptualização, colheita de dados, Revisão

LO: Conceptualização, colheita de dados, Revisão

CCar: Conceptualização, colheita de dados, Revisão e Edição

IF: Conceptualização, colheita de dados, Revisão

AT: Conceptualização, colheita de dados, Revisão

AM: Conceptualização e revisão

CCou: Conceptualização, colheita de dados, Revisão

Ethical Disclosures / Responsabilidades Éticas

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data confidentiality: Throughout the investigation process, the confidentiality of patient data was ensured.

Funding Sources: There were no external funding sources for this article.

Protection of People and Animals: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional or Ethics Committee of Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; external peer review.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Confidencialidade dos dados: Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados dos doentes.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: O estudo foi realizado de acordo com as orientações da Declaração de Helsínquia e aprovado pela Comissão Institucional ou de Ética do Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

References

1. Ihaddadene, R., et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood*, 127(16), 2035–2037. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682963>
2. Jara-Palomares, L., et al. (2018). Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. *PLoS ONE*, 13(3), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194673>
3. Prandoni, P., Casiglia, E., Piccioli, A., Ghirarduzzi, A., Pengo, V., Gu, C., & Douketis, J. D. (2010). The risk of cancer in patients with venous thromboembolism does not exceed that expected in the general population after the first 6 months. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(5), 1126–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03797.x>
4. Khan, F., Rahman, A., & Carrier, M. (2017). Occult cancer detection in venous thromboembolism: the past, the present, and the future. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 1(1), 9–13. <https://doi.org/10.1002/rth2.12007>
5. Van Es, N., et al. (2017). Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*, 167(6), 410–417. <https://doi.org/10.7326/M17-0868>
6. Piccioli, A., et al. (2004). Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(6), 884–889. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x>
7. Robin, P., et al. (2016). Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 17(2), 193–199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00480-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00480-5)
8. Bertoletti, L., et al. (2017). Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(11), 2184–2187. <https://doi.org/10.1111/jth.13842>
9. Carrier, M., et al. (2015). Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 373(8), 697–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623>
10. Khorana, A. A., Carrier, M., Garcia, D. A., & Lee, A. Y. Y. (2016). Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 81–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4>
11. Nordstrom, M., Lindblad, B., Anderson, H., Bergqvist, D., & Kjellstrom, T. (1994). Deep venous thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. *Bmj*, 308(6933), 891. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6933.891>
12. Kraaijpoel, N., et al. (2018). Risk Scores for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism: A Post Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Study. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(7), 1270–1278. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649523>
13. Rosell, A., Lundström, S., Mackman, N., Wallén, H., & Thålin, C. (2019). A clinical practice-based evaluation of the RIETE score in predicting occult cancer in patients with venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 48(1), 111–118. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01822-z>
14. Jara-Palomares, L., et al. (2017). Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*, 151(3), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.025>
15. Mendonça J.C., Martins J., Fernandes C., et al., Cancer risk after a venous thrombotic event - RIETE score, *Thrombosis Research* 202 (2021) 43–44, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.036>

Caso clínico

Autores:

© Catarina Barata¹, Ricardo Ferreira²; Beatriz Draiblate²; Filipe Pereira²; Eva Brysch¹; Ângelo Nobre²

Afiliação:

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Lisboa
2. Serviço de Cirurgia Cardiorádica, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa

ORCID:

Catarina Barata - 0000-0001-6994-8041

Autor para correspondência:

Catarina Barata
Estrada do Forte do Alto do Duque,
1449-005 Lisboa, Portugal
catarinabarata22@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-24

Aceite/Accepted: 2023-12-23

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy: A new weapon has been deployed in Portugal

Quimioterapia Intratorácica Hipertérmica: Uma nova arma em Portugal

Abstract

Thymoma is a relatively rare tumour, being, nonetheless, the most frequent neoplasm of the anterior mediastinum. Radical surgery is the gold-standard in every stage, with a considerable recurrence rate in locally advanced tumours. Complete resection in recurrences occurs only in a few cases. A new therapeutic strategy has emerged: the Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC), a high concentrated dose of chemotherapy applied locally, that has been used in addition to radical surgery to improve local control of pleural metastasis and other pleural tumours. We report a case of a 42-year-old woman diagnosed with Masaoka-Koga stage III thymoma, who underwent radical surgery, and later had a recurrence presenting with pleural metastasis. The patient underwent surgical resection followed by HITHOC, with success. HITHOC is proven to be safe and effective, but has not yet been widely used. To our knowledge, this was the first time that HITHOC has been implemented in Portugal.

Key-words: Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC); Thymoma; Intracavitary chemotherapy.

Resumo

O timoma é um tumor relativamente raro, sendo, no entanto, a neoplasia mais frequente do mediastino anterior. A cirurgia radical é o *gold-standard* em todos os estadios, apresentando uma taxa de recorrência considerável em tumores localmente avançados, cuja ressecção completa ocorre apenas em alguns casos. Uma nova estratégia terapêutica tem vindo a ser desenvolvida: a Quimioterapia Intratorácica Hipertérmica (HITHOC), uma alta dose concentrada de quimioterapia aplicada localmente, em associação com a cirurgia radical, para melhorar o controlo local de metástases pleurais. Relatamos o caso de uma mulher de 42 anos com diagnóstico de timoma estadio III de Masaoka-Koga, submetida a cirurgia radical, que apresentou recidiva com metastização pleural. A doente foi submetida a ressecção cirúrgica seguida de HITHOC, com sucesso. A HITHOC é uma terapêutica segura e eficaz, mas ainda não é amplamente utilizada. Do nosso conhecimento, esta foi a primeira vez que a HITHOC foi realizada em Portugal.

Palavras-chave: Quimioterapia Intratorácica Hipertérmica (HITHOC); Timoma; Quimioterapia intracavitária.

Introduction

Thymoma is a relatively rare tumour that arises from the epithelial cells of the thymus. Although rare, it is the most frequent neoplasm of the anterior mediastinum. Complete surgical resection plays a fundamental role in the management of thymomas, even in advanced stage. In such cases, recurrences can occur up to 30% of after radical resection, with pleura and pericardium representing the most frequent sites.¹ In most cases of stage IVA Masaoka-Koga, radical surgery is recommended for better local control of disease or paraneoplastic syndromes. However, the reports show that complete resection is achieved in less than two-thirds of cases, leading to poorer prognosis.²

In this scenario, new therapeutic strategies have been emerging, as Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC), a high concentrated dose of warmed chemotherapy, introduced and circulated in the thorax. HITHOC has been used in addition to radical surgery to improve local control of tumours such as mesothelioma, pleural metastasis from thymoma, thymic carcinoma and occasionally from lung and ovary cancer.³ The use of HITHOC for this purpose has been reported for several years already, but recently, there has been a growing interest in this procedure.

In this report, we present a clinical case of the use of HITHOC as adjuvant of surgery for the treatment of pleural thymoma metastasis.

Case report

A 42-year-old woman diagnosed with Masaoka-Koga stage III B1 thymoma, pT3pN0cM0 – TNM stage IIIA, with right superior pulmonary lobe, superior vena cava, innominate vein and pericardium invasion, and Good's syndrome in 2018. The patient underwent radical *en bloc* surgical resection, with phrenic nerve preservation and superior vena cava reconstruction using autologous pericardium patch. The pathology report revealed a complete macroscopic resection with focal microscopic invasion of the surgical margins (R1).

The patient underwent postoperative radiotherapy between february and april 2019, at a total dose of 54 Gy in 27 fractions. Gammaglobulin replacement 40mg every 3 weeks was also conducted, with clinical improvement.

In 2020, a follow-up chest computed tomography (CT) scan revealed a 7 cm pleural mass located in the posterior costophrenic recess (Fig. 1). An ultrasound-guided transthoracic biopsy was subsequently conducted, confirming the presence of a thymoma metastasis and staging it as a Masaoka-Koga stage IVA Thymoma. Following the diagnosis, the patient underwent chemotherapy treatment with cyclophosphamide (500mg/m² iv), doxorubicin (50mg/m² iv) and cisplatin (50mg/m² iv), administered every 21 days. After completing six cycles, a re-evaluation CT in September 2021 indicated

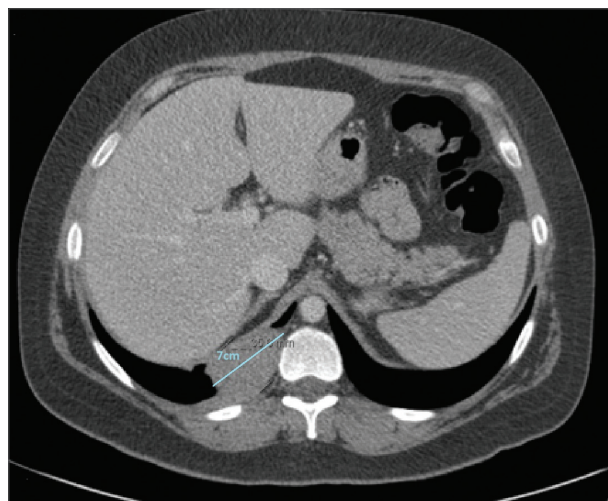


Figure 1. Chest computed tomography showing a 7cm pleural mass in the right posterior costophrenic recess.

disease stability. In a multidisciplinary discussion, the decision was made to proceed with surgical resection followed by HITHOC (Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy). A specific protocol for the HITHOC procedure was developed, guided by recommendation from the international literature.⁴⁻⁷

Single port-video-assisted thoracoscopic surgery was performed under general anaesthesia, with single lung ventilation, using a lateral position. The procedure involved the complete macroscopic resection of a large thymoma metastasis, measuring 10,5x7x5,5cm (Fig. 2). Subsequent anatomopathological examination confirmed a R0 resection.

Following the resection, the patient was repositioned with a closed thorax, in the supine position for HITHOC. To perform HITHOC, we used a LivaNova S5® heart-lung machine. The pleural space was progressively filled with the preloaded Hemosol B0® (a solution consisting of a mixture of the following five active ingredients: calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, (S)-lactic acid, sodium bicarbonate and sodium chloride). Two 32-French (32-F) chest tubes

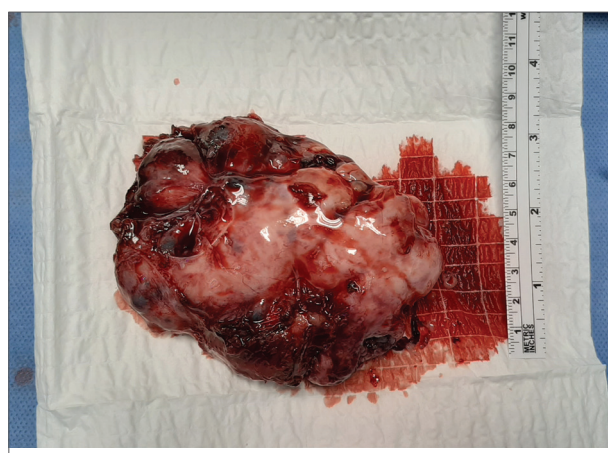


Figure 2. Resected thymoma metastasis (185g, 10,5x7x5,5cm).

were placed accordingly (apical inflow and basal outflow drains), ensuring circulation throughout the entire pleural space. The solution temperature was progressively increased up to 42°C (minimum temperature of 39,5°C; mean temperature of 40°C). The chemotherapeutic agent used was cisplatin at a dose of 150 mg/m², and was added to the solution when the temperature stabilised. The infusion was carried out for sixty minutes at a flow of 1500 mL/min (**Fig. 3**). Pre- and postoperative hydration (including 500mL of Ringer Lactate and a total of 4700 mL of Polyelectrolyte solution without dextrose), and forced diuresis were performed to prevent cisplatin-induced kidney injury. The intra- and postoperative periods were uneventful. The patient stayed in the intensive care unit for 2 days, and was discharged five days after the procedure. Likewise, no complications were reported in the late postoperative period related to HITHOC. Chest CT at 3 and 12 months of follow-up excluded disease recurrence. The patient remains asymptomatic and maintains regular clinical and radiological follow-up at the Oncology Clinics.

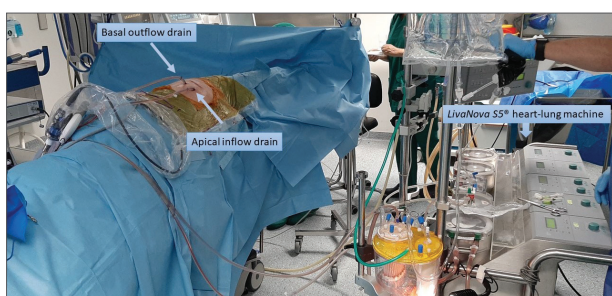


Figure 3. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy procedure using a LivaNova S5® heart-lung machine and two 32F drains.

Discussion

Locally advanced thymomas are characterised by a high rate of pleural and pericardial relapses. Surgical resection remains pivotal in thymoma management, even in advanced stages, often as a part of multimodal strategy. This involves chemotherapy and radiotherapy combined or alone, and more recently HITHOC.⁴ This technique relies on three key factors that enhance the synergy between hyperthermia and some cytotoxic drugs: increased membrane permeability of the targeted tissues, enhanced cytotoxicity by changing drug pharmacokinetics, and improved drug penetration into tissues in a temperature-dependent manner. Local administration of the chemotherapeutic agent allows greater drug concentration in the targeted tissue, minimizing systemic toxicities. Cisplatin's median penetration depth of 3–4 mm is encouraging, given that the treatment targets residual malignant cells.^{5,8,9}

HITHOC is performed using a pump and a heat exchanger, connected to inflow and outflow chest tubes to allow unidirectional perfusion, thus avoiding recirculation. This is con-

tinued for 60-90 min at a targeted temperature of 38-43°C. The amount of perfusate varies from 1500 to 3500 mL according to body surface square metres.^{2-5,9} Cisplatin is the most commonly used cytostatic agent with the most reported evidence in HITHOC. Therefore, cisplatin plays the major role for the chemotherapeutic perfusion, given at a dosage between 150-175 mg/m². Cisplatin may also be used in combination with other cytostatic drug such as doxorubicin, mitomycin, epirubicin, adriamycin or gemcitabine. However, the therapeutic benefit and the optimal dosage of the second cytostatic drug remain unclear, hence our decision to choose cisplatin as monotherapy. Both, the dosage of cisplatin and the amount of perfusion fluid, are essential to establish a high intrathoracic concentration of cisplatin.^{5,8,9}

The most common complications associated with the procedure are renal insufficiency, intraoperative arrhythmias, empyema, thrombocytopenia and bleeding, with an overall incidence of 2%. Furthermore, postoperative morbidity and mortality are mainly caused by the surgical cytoreduction itself and not primarily by HITHOC.^{5,6,8,9}

HITHOC treatment has not yet been widely used but it has been proven to be effective and safe in the treatment of primary and secondary malignant pleural tumours.^{4,5} There is no standardised protocol for HITHOC. It has been described that HITHOC has a significant impact on extending the median survival and one to five-year survival rates, particularly in patients with thymoma, even when considering the indolent nature of these tumours. Maury et al. reported a median OS was 63 months and 1- and 5-year survival rates were 93% and 86%, respectively.¹⁰ Nevertheless, prospective studies are strongly required.

To our knowledge, this is the first application of HITHOC in Portugal and in this regard, we hope to prospectively evaluate and implement it as a standardised procedure in our centres, permitting more individualized treatments.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

R. Ferreira was the head surgeon.

B. Drayblate was the second surgeon.

F. Pereira was the perfusionist in the HITHOC procedure.

R. Ferreira and E. Brysch, C. Barata, participated in protocol creation.

C. Barata and R. Ferreira were responsible for drafting of the manuscript.

R. Ferreira, E. Brysch and A. Nobre were responsible for critical revision of the manuscript for important intellectual content.

R. Ferreira foi o cirurgião principal.

B. Drayblate foi o segundo cirurgião.

F. Pereira foi o perfusionista no procedimento HITHOC.

R. Ferreira e E. Brysch, C. Barata, participaram da criação do protocolo.

C. Barata e R. Ferreira foram responsáveis pela elaboração do manuscrito.

R. Ferreira, E. Brysch e A. Nobre foram responsáveis pela revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual.

Ethical Disclosures / Responsabilidades Éticas

Protection of humans and animals: The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

Data confidentiality: The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

Patient consent: Obtained.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Fundings: There were no external fundings.

Proteção de humanos e animais: Os autores declaram que os procedimentos foram seguidos de acordo com os regulamentos estabelecidos pelo Comitê de Pesquisa Clínica e Ética e com a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos em uso em seu centro de trabalho em relação à publicação de dados de pacientes.

Consentimento do paciente: Obtido.

Conflito de interesses: Os autores declararam que não há conflito de interesses.

Financiamentos: Não houve financiamentos externos.

References

1. Rajan A, Giaccone G. Treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9:277-287. Doi: 10.1007/s11864-009-0083-7
2. Chiappetta M, Grossi U, Sperduti I, Margaritora S, Marulli Giuseppe, Fiorelli A, et al. Which is the best treatment in recurrent thymoma? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021, Mar 29;13(7):1559. doi: 10.3390/cancers13071559
3. Patel MD, Damodaran D, Rangole A, Shaikh S, Shah K, Bagwade R, et al. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) for pleural malignancies-experience from indian centers. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(Suppl 1):91-98. doi:10.1007/s13193-018-0859-y
4. Aprile V, Bacchin D, Korasidis S, Ricciardi R, Petrini I, Ambrogio MC, et al. Hypertermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) for thymoma: a narrative review on indications and results. *Ann Transl Med*. 2021;9(11):957. doi:10.21037/atm-20-6704
5. Markowiak T, Larisch C, Hofmann HS, Ried M: Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC): narrative review of the current literature, recommendations and future studies. *Ann Transl Med*. 2021;9(11):955. doi:10.21037/atm-20-5444
6. Markowiak T, Kerner N, Neu R, Potzger T, Großer C, Zeman F, et al. Adequate nephroprotection reduces renal complications after hyperthermic intrathoracic chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2019;120(7):1220-1226. doi:10.1002/jso.25726
7. Hu R, Jiang H, Li H, Wei D, Wang G, Ma S. Intrapleural perfusion thermo-chemotherapy for pleural effusion caused by lung carcinoma under VATS. *J Thorac Dis*. 2017;9(5):1317-1321. doi:10.21037/jtd.2017.04.65
8. Ambrogio MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, et al. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016, 49(1):321-326. doi:10.1093/ejcts/ezv039
9. Zhou H, Wu W, Tang X, Zhou J, Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5532. doi:10.1097/MD.0000000000005532
10. Maury JM, Drevet G, Tronc F, Girard N. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymomas. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):E1137-E1139. doi:10.21037/jtd.2017.11.70

Caso clínico

Autores:

© Sara Simões¹, Sofia Ramos¹, Marina Amorim¹, Mário Esteves Leal¹, Carlos Fardilha¹, Paulo Costa¹

Afiliação:

¹. Hospital de Braga

ORCID:

Sara Simões - 0009-0007-3473-7149

Autor para correspondência:

Sara Simões

Rua Professor Doutor João Carvalho número 41,
4700-289, Real-Braga, Portugal
sara.simoes@hb.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-11-09

Aceite/Accepted: 2024-02-27

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024.
Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Re-irradiação no cancro do colo do útero recidivante

Re-irradiation in recurrent cervical cancer

Resumo

O cancro do colo do útero é um problema de saúde pública global, com alta taxa de mortalidade, principalmente em países menos desenvolvidos. O tratamento padrão para a doença localmente avançada inclui radioterapia definitiva com quimioterapia concomitante e braquiterapia.

Apresentamos um caso clínico de uma mulher de 59 anos com carcinoma epidermóide invasor não queratinizante do colo do útero estadio IIIA foi submetida a radioterapia, quimioterapia e braquiterapia. Apesar do tratamento inicial, a paciente apresentou várias recidivas: recidiva ganglionar ilio-obturadora esquerda, lombo-aórtica, recidiva local no colo do útero, e recidiva ganglionar na cadeia ilíaca comum esquerda. Foi submetida a uma série de re-irradiações, obtendo boa resposta clínica e imagiológica, sem evidência de recidiva após 3 anos de seguimento. Este caso demonstra a eficácia da re-irradiação no tratamento de recidivas de cancro do colo do útero, com excelente tolerância pela paciente. Apesar dos resultados promissores, estudos prospectivos de grande escala são necessários para definir as indicações, doses e restrições para re-irradiação nesta população de pacientes.

Palavras-chave: Cancro do colo do útero; recidiva; re-irradiação.

Abstract

Cervical cancer is a significant global public health concern, with a high mortality rate, particularly in developing countries. The standard treatment for locally advanced disease includes definitive radiotherapy with concurrent chemotherapy and brachytherapy. We present a clinical case of a 59-year-old woman with stage IIIA non-keratinizing invasive squamous cell carcinoma of the cervix underwent radiotherapy, chemotherapy, and brachytherapy. Despite initial treatment, the patient experienced multiple recurrences: left ilio-obturator adenopathy, lumbosacral and local recurrence in the cervix, and recurrence in the left common iliac chain. The patient underwent a series of re-irradiations, achieving a good clinical and radiological response with no evidence of recurrence after 3 years of follow-up. This case highlights the efficacy of re-irradiation in managing recurrent cervical cancer, with excellent patient tolerance to therapy. Despite promising results, large-scale prospective studies are warranted to define the indications, doses, and constraints for re-irradiation in this patient population.

Key-words: Cervical cancer; recurrence; re-irradiation.

Introdução

O cancro do colo do útero é um grande problema de saúde pública. A nível mundial, é a quarta causa mais comum de cancro e de mortalidade nas mulheres.¹ Em países menos desenvolvidos, é o segundo tipo de tumor mais frequentemente diagnosticado nas mulheres e é a terceira causa de morte por cancro.² Existem variações geográficas no cancro do colo do útero que refletem diferenças particularmente na prevalência da infeção pelo vírus do papilomavírus humano (HPV). Estas variações também se devem a desigualdades no acesso a planos de rastreio e tratamento adequados.¹

O tratamento da doença localmente avançada (T1b3-T4a na classificação TNM) assenta na radioterapia definitiva com quimioterapia concomitante (com cisplatina), seguida de braquiterapia. Está recomendada uma dose de 45 Gy em 25 frações com radioterapia externa ou 46 Gy em 23 frações com recurso a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) ou técnica volumétrica em arco (VMAT). A braquiterapia intracavitária ou intersticial seguida da radioterapia externa é também necessária de forma a assegurar dose suficientemente alta para garantir elevada taxa de controlo local. Isto é particularmente importante nas histologias não escamosas. O tempo total de tratamento incluindo a radioterapia e quimioterapia concomitantes (QTRT) e a braquiterapia não devem exceder as 7 semanas (novas *guidelines* da ESTRO).

A taxa de recorrência do cancro do colo do útero após tratamento primário pode atingir os 60%, estando associado a mau prognóstico na maioria dos casos.³ O tratamento vai depender da localização da recidiva e do tratamento efetuado previamente. É necessário o envolvimento ativo de uma equipa multidisciplinar para a decisão do melhor tratamento a efetuar.

De acordo com as recomendações atuais, a recorrência oligometastática em áreas não previamente irradiadas pode ser abordada com radioterapia externa radical com ou sem quimioterapia.⁴ No entanto, a re-irradiação é considerada um desafio nestes casos devido à alta taxa de incidência de toxicidade. Além disso, os estudos desenvolvidos nesta área são altamente heterogêneos entre eles e existe falta de estudos prospectivos de grande escala que nos permitam tirar conclusões sobre a melhor forma de abordar estes doentes.

Este artigo relata um caso clínico de uma mulher submetida a 3 tratamentos de radioterapia por recidiva de cancro do colo do útero localmente avançado, estando atualmente sem sinais de recidiva e com excelente tolerância ao tratamento com um *follow-up* de 3 anos desde a última recidiva ganglionar.

Caso clínico

Mulher de 59 anos de idade, psicóloga, ECOG PS 0, sem antecedentes patológicos prévios, em setembro de 2017 recorre a médico assistente de Medicina Geral e Familiar (MGF)

por queixas de coitorragias com cerca de 2 anos de evolução, sem outras queixas associadas. Após exame ginecológico, fez citologia e biópsia colposcópica em outubro de 2017 com o resultado histológico de carcinoma epidermóide invasor não queratinizante do colo do útero.

Foi orientada para consulta de Ginecologia Oncológica, tendo sido pedidos os exames de estadiamento, nomeadamente RMN pélvica, TAC abdominal e estudo analítico, verificando tratar-se de carcinoma epidermóide do colo uterino estadio IIIA. Em consulta de grupo multidisciplinar, foi decidido realizar radioterapia (RT) e quimioterapia com cisplatino em concomitância (QTRT), seguida de braquiterapia.

A doente terminou com excelente tolerância a QTRT em dezembro de 2017, na dose de 45 Gy, com fraccionamento de 1,8 Gy/dia, 5x/semana, através de 7 campos pélvicos, com planeamento de dosimetria computadorizada 3D, com fotões 15 MV, em 44 dias. Terminou a braquiterapia em janeiro de 2018, com duas aplicações de sementes radioativas Ir192 (LDR), com a dose de 18.5Gy cada. Na data da alta da radioterapia, em janeiro de 2018, com ausência de queixas relevantes relacionadas com o tratamento. Ficou em vigilância em Ginecologia Oncológica.

Em janeiro de 2019, passado um ano, verifica-se recidiva em adenomegalia ilio-obturadora esquerda, tendo sido submetida em março, a exérese cirúrgica da metástase ganglionar ilíaca externa esquerda e linfadenectomia lombo-aórtica e ganglionar pélvica.

Em dezembro de 2019, apresenta nova recidiva ganglionar a nível lombo aórtico e a nível local no colo do útero. Decidido em sede de reunião de Serviço de Radio-Oncologia re-irradiação pela recidiva local e ganglionar, tendo completado em fevereiro de 2020, a dose de 42 Gy em 6 frações dirigida ao gânglio lombo-aórtico e de 57 Gy em 19 frações à lesão pélvica com IMRT. Na data de alta, apenas referência queixas gastrointestinais, com irregularidade ligeira do trânsito intestinal.

Em setembro de 2020, detetou-se recidiva ganglionar ao nível da cadeia ilíaca comum esquerda. Terminou RT ablativa (IMRT) ao nível de adenopatia junto dos vasos ilíacos comuns esquerdos a 10-11-2020, na dose de 42 Gy, com fraccionamento de 7 Gy/dia, 5x/semana, em 8 dias. Na data da alta doente sem queixas, nomeadamente a nível digestivo, urinário e algico.

Após um *follow-up* de 3 anos desde a última recidiva, a doente permanece clínica e imagiologicamente sem evidência de recidiva locorregional ou à distância.

Discussão

Este caso ilustra a eficácia e excelente tolerância do tratamento de re-irradiação nos casos de carcinoma do colo do útero recidivado.

Devido às vantagens da radioterapia estereotáxica (SBRT), nomeadamente o facto de ser não invasivo, de ter alta precisão

e simplicidade, esta tem sido usada para re-irradiação de pacientes com cancro do colo do útero recorrente, com alguns estudos revelando alta taxa de controlo local e baixa incidência de toxicidade grave. No entanto, até o momento, os estudos relevantes ainda são limitados, sendo todos estudos retrospectivos com pequenos tamanhos de amostra. As indicações, a dose de RT, e as restrições de dose para órgãos de risco para a re-irradiação do cancro do útero recorrente ainda precisam de ser esclarecidas.⁵⁻⁶ A re-irradiação é um procedimento complexo e desafiador, pois envolve a entrega de radiação a uma área que já foi irradiada anteriormente. Isso aumenta o risco de toxicidade grave, especialmente para o intestino delgado, o reto e a bexiga. Além disso, as indicações para a re-irradiação variam de caso a caso, dependendo de fatores como o tamanho e a localização da recorrência, o estado geral de saúde da paciente e as opções de tratamento alternativas. Portanto, são necessários mais estudos para desenvolver orientações claras sobre re-irradiação desta patologia. Isso ajudará a garantir que os pacientes recebam o tratamento mais eficaz e seguro possível.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

SS, SR, MA, MEL, CF e PC – correções do texto e pesquisa bibliográfica.

SS, SR, MA, MEL, CF and PC – text editing and bibliographic research.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter

seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191–203.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
3. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393:169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
4. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., Centeno C., Chargari C., Felix A., Fischerová D., Jahnn-Kuch D., Joly F., Kohler C., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer—Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023;33:649–666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
5. Hasan S., Ricco A., Jenkins K., Lanciano R., Hanlon A., Lamond J., Yang J., Feng J., Good M., Noumoff J., et al. Survival and Control Prognosticators of Recurrent Gynecological Malignancies of the Pelvis and Para-aortic Region Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Front. Oncol.* 2016;6:249. doi: 10.3389/fonc.2016.00249.
6. Park H.J., Chang A.R., Seo Y., Cho C.K., Jang W.I., Kim M.S., Choi C. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent or Oligometastatic Uterine Cervix Cancer: A Cooperative Study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14-11) *Anticancer Res.* 2015;35:5103–5110.

Caso clínico

Autores:

Carina M. Teixeira¹, Miguel Barbosa¹, Maria João Ribeiro¹, Elisabete Rodrigues², Catarina Fernandes¹

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Universitário do São João, Porto, Portugal
2. Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do São João, Porto, Portugal

ORCID:

Carina M. Teixeira - 0000-0001-5035-9079
Miguel Barbosa - 0000-0002-1968-9237
Maria João Ribeiro - 0000-0002-5513-0457
Elisabete Rodrigues - 0000-0002-4820-2934
Catarina Fernandes - 0000-0002-0729-3200

Autor para correspondência:

Carina M. Teixeira
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
carinateixeira13@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-27

Aceite/Accepted: 2024-05-21

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Paraganglioma – Fatores preditores de maior agressividade

Paraganglioma – Predictors factors of major aggressivity

Resumo

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros cuja clínica e apresentação dependem do perfil secretor, tamanho e localização. Cerca de 40% dos paragangliomas estão associados a síndromes genéticas, sendo a mutação do complexo enzimático succinato desidrogenase (SDH) a mais frequente. A presença de mutação no *SDHB* está associada a pior prognóstico com risco aumentado de metastização. Apresentamos um caso clínico de um homem de 45 anos, com mutação germinativa no gene *SDHB*, submetido inicialmente a exérese de paraganglioma com 10 cm que recidivou com doença disseminada. Realizou diversos tratamentos sistêmicos com resposta parcial, mas acabou por falecer no contexto da doença oncológica. A propósito deste caso, revemos alguns fatores preditores de mau prognóstico.

Palavras-chave: Paraganglioma; Mutação da succinato desidrogenase; Doença metastática; Prognóstico.

Abstract

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors whose clinic and presentation depend on secretory profile, size, and location. About 40% of paragangliomas are associated with genetic syndromes with the succinate dehydrogenase enzyme complex (SDH) mutation being the most frequent. Mutation in SDHB is associated with a worse prognosis and increased risk of metastatic disease. We present a clinical case of a 45-year-old man, with a germline mutation in the SDHB gene, who initially underwent excision of a paraganglioma with 10 cm that recurred with disseminated disease. He underwent several systemic treatments with some response but unfortunately died in the context of oncologic disease. Regarding this case, we review some predictors of poor prognosis.

Key-words: Paraganglioma; Succinate dehydrogenase mutation; Metastatic disease; Prognosis.

Introdução

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros com origem nas células cromafins da medula adrenal. Podem ser funcionantes ou não, dependendo se a sua origem é no sistema nervoso simpático ou parassimpático, respectivamente.^{1,2}

No que respeita à localização, os paragangliomas funcionantes encontram-se predominantemente abaixo do diafragma e clinicamente apresentam-se

com sintomas associados ao excesso de catecolaminas. Os não funcionantes, por outro lado, são normalmente diagnosticados de forma incidental ou devido a sintomas associados ao efeito de massa que provocam.¹

Cerca de 40% dos paragangliomas estão relacionados com síndromes hereditárias como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e tipo 2B, neurofibromatose tipo 1, síndrome Von Hippel-Lindau e mutações no complexo enzimático succinato desidrogenase (SDH). Neste sentido, está indicada a realização de estudo genético a todos os doentes com diagnóstico de paraganglioma.^{1,2,3} Das mutações referidas, as mutações nos genes *SDH* são as mais frequentemente identificadas, correspondendo, aproximadamente, a 25% dos casos de síndrome hereditária.² Estão descritas mutações em 5 genes *SDH* implicados na carcinogénese dos paragangliomas - *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHF2*.^{2,4,5} A mutação *SDHB* é a segunda mais prevalente, após a *SDHD*, e a que apresenta maior risco de malignidade.^{2,4}

Para além das alterações genéticas, outros fatores preditores de prognóstico têm sido estudados para identificar quais os doentes com maior risco de metastização.

Caso clínico

Homem, de 45 anos, fumador (20 unidades maço/ano), com hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença pulmonar obstrutiva crónica (GOLD B), foi encaminhado para a consulta de Cirurgia Geral por suspeita de feocromocitoma. Clinicamente, apresentava hipertensão arterial de difícil controlo, taquicardia e episódios frequentes de hipersudorese e palpitações. Foi submetido, em abril de 2017, a adrenalectomia direita. Na cirurgia, foi identificada massa, muito vascularizada, com cerca de 10 cm, adjacente à suprarrenal direita e aderente à veia cava inferior (VCI), artéria e veia renais direitas. O resultado anátomo-patológico revelou: neoplasia de padrão sólido, com áreas alveolares, em “ninhos”, com crescimento predominantemente expansivo com invasão da cápsula, sem invasão do tecido adiposo periglandular; as células são poligonais, com citoplasma granular; presença de necrose tumoral; margens de exérese de difícil avaliação devido à presença de laceração; estudo imuno-histoquímico: cromogranina- positivo e sinaptofisina- positivo; conclusão: paraganglioma. Na vigilância após cirurgia, não havia evidência de doença residual ou à distância, em cintigrafia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (¹²³I-MIBG), apesar de elevação da normetanefrina na urina de 24 horas (721 µg/24h). De referir que o doente apresentava história familiar de paraganglioma diagnosticado em duas primas de 1º e 2º grau, em idade jovem e portadoras de mutação patogénica no gene *SDHB* (c.591delC-p.Ser198Alafs*22). Esta mutação foi igualmente identificada no doente. Este manteve vigilância durante, aproximadamente, dois anos e, em agosto de 2019, foi identificada recidiva local e metastização à distância com

evidência de múltiplos focos ósseos e ganglionares com hiper-captação intensa do radiofármaco em cintigrafia com ¹²³I-MIBG (**Figura 1**), também evidentes em tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica. Na urina de 24h,

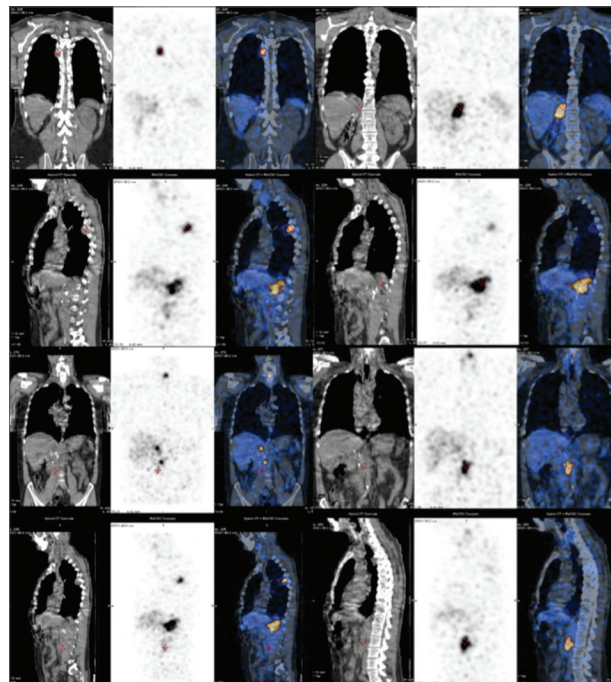


Figura 1. Imagens de cintigrafia com ¹²³I-MIBG - evidência de múltiplos focos de hiper-captação intensa do radiofármaco.

verificou-se elevação da norepinefrina (403 µg/24h) e normetanefrina (16412 µg/24h). Neste contexto, realizou tratamento com ¹³¹I-MIBG - 7400 MBq (200 mCi) e 6956 MBq (188 mCi). Não apresentou resposta clínica ou imagiológica favorável, sendo inclusivamente identificada progressão. Era evidente metastização pulmonar e hepática de novo e crescimento da massa na loca cirúrgica, agora com invasão do lobo direito hepático, músculo psoas e veia cava inferior. Clinicamente, apresentava queixas algícas intensas localizadas à região lombar, sem défices neurológicos, compatíveis com crescimento de lesão metastática em L3. Foi proposto para tratamento sistémico com ciclofosfamida (750 mg/m²), vincristina (1,4 mg/m²) e dacarbazina (600 mg/m²) (esquema CVD) a cada 28 dias, que iniciou em agosto de 2020. Ao fim de três ciclos de quimioterapia, havia resposta imagiológica parcial com franca diminuição das dimensões de todas as lesões (**Figura 2**) e desaparecimento dos nódulos hepáticos previamente existentes. Paralelamente, o doente apresentava melhoria clínica, nomeadamente, com diminuição da necessidade de medicação analgésica. Completou 13 ciclos de CVD, em dezembro de 2021. Em janeiro de 2022, foi evidente nova progressão da doença, em particular na PET DOTA NOC. Foi proposto para tratamento com análogos de somatostatina marcados com radionuclídeos (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT), mas este tratamento foi recusado, atendendo ao grande volume de



Figura 2. Imagens de TC antes (à direita) e após início de quimioterapia (à esquerda) segundo esquema CVD. Resposta imagiológica parcial de massa paravertebral ao nível de D5-D6 e de lesão heterogênea na loca cirúrgica.

doença e boa resposta prévia à quimioterapia. Iniciou temozolomida (150 mg/m², D10-D14) e capecitabina (750 mg/m², D1-D14) a cada 28 dias e realizou radioterapia, com intuito antiálgico, ao segmento L2-S1 (20 Gy a 4 Gy/dia em 5 frações). Dada ausência de resposta a esta terapêutica, realizou-se um painel molecular alargado do tumor - *Next Generation Sequencing* (NGS) - para caracterização do perfil genómico da neoplasia. Foi identificada alteração no gene *NF-1* passível de tratamento com trametinib, que iniciou em junho de 2022. O doente acabou por falecer em agosto de 2022 na sequência da sua doença oncológica avançada.

Discussão

A grande maioria dos paragangliomas são benignos e com evolução indolente. Contudo, cerca de 30% apresentam ou irão desenvolver doença disseminada.³ Os principais locais de metastização são os gânglios linfáticos, osso, fígado e pulmões.^{3,5} Atualmente, ainda não foram identificadas características histológicas ou marcadores moleculares que permitam diferenciar a agressividade dos paragangliomas e o seu potencial de metastização.³ Sabe-se, no entanto, que a mutação *SDHB* está associada a tumores com comportamento mais agressivo e com taxas de metastização mais elevadas (50%-97%)^{3,6,7,8}, como se pode comprovar no caso clínico apresentado.

Para além da mutação *SDHB*, outros fatores têm sido descritos como preditores de pior prognóstico, nomeadamente, o tamanho do tumor primário. Estudos sugerem que o tamanho é fator de risco independente para desenvolvimento de doença metastática, sendo que tumores com 5-6 cm ou mais apresentam risco aumentado de metastização.^{3,6} O diagnóstico em idades mais avançadas, a localização extra-adrenal do tumor primário e alguns critérios histopatológicos, como a presença de necrose e elevada taxa de mitoses, também parecem ser fatores indicadores de maior agressividade.⁶

O tratamento destes tumores deve ser alvo de discussão multidisciplinar devido à sua raridade e complexidade. O tratamento de eleição, sempre que possível, é cirúrgico com remoção completa do tumor primário e das lesões secundárias. Terapêuticas ablativas locais, como a radioterapia e a radioembolização, são opções terapêuticas a ter em conta no tratamento de lesões localizadas, quando a cirurgia não é exequível.^{5,6,7}

Aproximadamente 60% dos feocromocitomas/paragangliomas apresentam captação de MIBG na cintigrafia com I-MIBG. Nos casos de tumores MIBG-positivos irrecutíveis, sintomáticos e com doença progressiva, não abordável por terapêuticas locais, ou em caso de grande volume de doença e poucas metástases ósseas, sugere-se terapêutica com ¹³¹I-MIBG *versus* quimioterapia como primeira linha. Os feocromocitomas/paragangliomas também expressam recetores de somatostatina numa frequência similar a outros tumores neuroendócrinos^{9,10,11,12} podendo beneficiar de terapêutica com análogos de somatostatina radio-marcados (com p.ex. o 17Lu-DOTATATE), embora com evidência baseada apenas em pequenas séries de casos.^{13,14,15,16}

A quimioterapia está indicada na doença disseminada com rápida progressão, em particular nos casos de predomínio de metastização óssea, na qual o tratamento com ¹³¹I-MIBG se mostrou menos eficaz.^{5,17,18} O esquema com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) é o esquema mais rotineiramente usado.^{1,5,7} Existem estudos que sugerem também a resposta de alguns tumores à temozolomida, principalmente os que apresentam mutação *SDHB*.^{7,8,19}

Em suma, os paragangliomas apresentam um espectro de agressividade muito variável, sendo muito imprevisível a sua evolução. Os autores destacam, neste caso, o tamanho da lesão primária (10 cm) e a mutação germinativa *SDHB* como os fatores de mau prognóstico identificados. Por fim, apesar do desfecho deste caso, os autores salientam o papel importante da oncologia de precisão. Na abordagem destes tumores raros, com poucas alternativas terapêuticas na doença avançada e com percurso agressivo, a personalização dos tratamentos, tendo por base alvos moleculares, poderá vir a ter um papel importante.

Prémios e apresentações prévias

Prémio de melhor poster na categoria Endócrinos – Apresentado no 19º Congresso Nacional de Oncologia, realizado nos dias 16, 17 e 18 de novembro de 2022 na Alfândega do Porto.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

CM – elaboração do manuscrito.

MB, MJR, ER e CF – revisão e correção do manuscrito.

CM – drafting the manuscript.

MB, MJR, ER and CF – review and correction of the manuscript.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de interesse: os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Confidencialidade dos Dados: os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados do doente.

Fontes de financiamento: Não existem fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de pessoas e animais: Os autores asseguram o artigo caso clínico que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais.

Proveniência e Revisão por pares: não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Data Confidentiality: The authors declare that they have followed their institution's protocols regarding the publication of patient data.

Sources of funding: There were no external sources of funding for this article.

Protection of People and Animals: The authors ensure that the clinical case article they submit for publication complies with ethical and legal principles.

Provenance and Peer Review: Non-commissioned; external peer-review.

References

- Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest*. 2015 Sep; 45(9):986-97. doi: 10.1111/eci.12495.
- Cavenagh T, Patel J, Nakhla N, Elstob A, Ingram M, Barber B, et al. Succinate dehydrogenase mutations: paraganglioma imaging and at-risk population screening. *Clin Radiol*. 2019 Mar;74(3):169-177. doi: 10.1016/j.crad.2018.11.004.
- Strauss D, Correa A, Gong Y, Karachristos A, Kutikov A. Management of SHDB positive patient with metastatic bilateral giant retroperitoneal paragangliomas. *Urol Case Rep*. 2021 Nov 26; 40:101950. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101950.
- Rich T, Jackson M, Roman-Gonzalez A, Shah K, Cote G, Jimenez C. Metastatic sympathetic paraganglioma in a patient with loss of the SDHC gene. *Fam Cancer*. 2015 Dec;14(4):615-9. doi: 10.1007/s10689-015-9821-0.
- Palha A, Cortez Luísa. Paragangliomas: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12(2):215-222.
- Turkova H, Prodanov T, Maly M, Martucci V, Adams K, Widimsky J, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an national institutes of health study. *Endocr Pract*. 2016 Mar;22(3):302-14. doi: 10.4158/EP15725.OR
- Garcia-Carbonero R, Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021 Oct;23(10):1995-2019. doi: 10.1007/s12094-021-02622-9
- Hadoux J, Favier J, Scoazec J, Leboulleux S, Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2711-20. doi: 10.1002/ijc.28913
- Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, Gilis-Januszczyk A, Wierzchowski W, Pach D, Budzyński A, et al. [Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytomas]. *Przegl Lek*. 2008;65(9):405-7.
- Saveanu A, Muresan M, Micco C, Taieb D, Germanetti A, Sebag F, et al. Expression of somatostatin receptors, dopamine D1 receptors, noradrenaline transporters, and vesicular monoamine transporters in 52 pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Mar 21; 18:287.
- Helder W, Hofland L. Somatostatin receptors in pheochromocytoma. *Front Horm Res*. 2004;31:145-54. doi: 10.1159/000074662.
- Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Höllt V, Schulz S, Steinke R, Lehnert H, et al. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5150-7. doi: 10.1210/jc.2003-030262.
- Cecchin D, Schiavi F, Fanti S, Favero M, Manara R, Fassina A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in a case of multiple spinal canal and cranial paragangliomas. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):e171-4. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7131.
- Essen M, Krenning E, Kooij P, Bakker W, Feelders A, Herder W, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1599-606.
- Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4 Suppl):1084-92. doi: 10.1002/cncr.24796.
- Förster F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Dec;52(4):334-40.
- Loh K, Fitzgerald P, Matthay K, Yeo K, Prince P. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997 Dec;20(11):648-58. doi: 10.1007/BF03348026.
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):775-83. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0.
- Nozières C, Walter T, Joly M, Scoazec J, Borson-Chazot F, et al. A SDHB malignant paraganglioma with dramatic response to temozolomide-capecitabine. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jun;166(6):1107-11. doi: 10.1530/EJE-11-1098.

Caso clínico

Autores:

Camila Oliveira¹, Luísa Queiróz¹, Marta Almeida¹,
Ricardo Fernandes¹, Cláudia Caeiro¹

Afiliação:

¹. Serviço de Oncologia médica, Hospital de Braga, Braga, Portugal

ORCID:

Camila Oliveira - 0009-0007-6442-8363
Ricardo Fernandes - 0000-0003-0301-7257
Cláudia Caeiro - 0000-0002-1128-5166

Autor para correspondência:

Camila Oliveira
R. das Comunidades Lusíadas 133,
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal
ana.camila.oliveira@hb.min-saude.pt

Recebido/Received: 2024-02-14

Aceite/Accepted: 2024-06-05

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024.
Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Challenging case of severe hepatotoxicity with ribociclib

Hepatotoxicidade grave com ribociclib, a propósito de um caso desafiante

Abstract

Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors (iCDK4/6) combined with endocrine therapy is currently the standard of care treatment for metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Due to limited comparative data on their efficacy and diverse toxicity profiles, agent selection remains a challenge. Liver toxicity is common with these agents, but often manageable. In this article, we report the case of a metastatic breast cancer patient presenting a persistent severe liver toxicity while receiving ribociclib and letrozole. Switching to palbociclib, associated with lower liver toxicity, enabled successful management. Palbociclib demonstrated sustained efficacy, emphasizing the careful consideration in agent selection and sequential use to address toxicity with CDK4/6 inhibitors.

Key-words: Metastatic breast cancer, CDK inhibitors, liver toxicity, Rechallenge

Resumo

Atualmente, a combinação de hormonoterapia com inibidores de ciclina-cinases 4 e 6 (iCDK4/6) é o tratamento de primeira linha de cancro da mama metastático com recetores hormonais positivos e HER2 negativo. A seleção entre os diferentes iCDK4/6 é um desafio tendo em conta a escassez de estudos comparativos de eficácia e aos diferentes perfis de toxicidade. A toxicidade hepática é comum e frequentemente manuseável. Neste artigo, relatamos o caso de uma doente com cancro de mama metastático que apresentou hepatotoxicidade grave e persistente com o tratamento com ribociclib e letrozol. A mudança para palbociclib, associado a menor toxicidade hepática, permitiu uma melhor tolerância ao tratamento. Neste caso, verificou-se eficácia sustentada com o tratamento com palbociclib, realçando a importância da seleção criteriosa de inibidores de CDK4/6 e o seu uso sequencial em caso de toxicidade.

Palavras-chave: Cancro da mama metastático, inibidores CDK, hepatotoxicidade, mudança.

Introduction

The cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors (iCDK4/6) combined with endocrine therapy (ET) is currently the standard of care treatment for new or recurrent metastatic hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) Breast Cancer. There are currently three CDK4/6 inhibitors that have been approved by the United States Food and Drug Administration

(FDA) and European Medicines Agency (EMA): ribociclib, palbociclib and abemaciclib.¹⁻³ The choice among these agents is one of the most pressing questions, since they are considered very similar in efficacy, have different toxicity profiles despite never having been directly compared.^{1,3}

Liver toxicity is common with these agents, but is often managed with dose reductions or interruptions. However, there is no evidence on the sequential use of these CDK4/6 inhibitors in case of confirmed efficacy and intolerable toxicity.^{4,5} In this article, we report the case of a patient presenting a persistent severe liver toxicity while receiving ribociclib and letrozole that was successfully rechallenged by switching to palbociclib. The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v5.0) was utilized.

Case Report

A 45-year-old premenopausal woman, with no relevant past medical history, was diagnosed with stage IIb invasive carcinoma of the breast, no special type (NST), cT2N1M0, Grade 2, hormone receptors (HR) positive (Estrogen receptors (ER) 90%, Progesterone receptors (PR) 20%), HER2 negative, in April 2017. Neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel), lumpectomy and axillary node dissection were performed (ypT2 N1 R0). Then, the patient started endocrine therapy with tamoxifen, and adjuvant breast and axillary radiotherapy was delivered.

In August 2020, after three years on tamoxifen, the patient presented suspicious microcalcifications at the lumpectomy scar site in breast ultrasound and mammography, and elevation of tumor markers (CA 125 85 U/ml; CA 15.3 141 U/ml). A breast biopsy was performed, but did not reveal recurrence. Thoraco-abdominopelvic computed tomography (CT) scan revealed pulmonary nodules, mediastinal lymph nodes enlargement, left pleural effusion and pleural lesions, that were biopsied, confirming carcinoma compatible with the breast primary tumor (HR positive, HER2 negative (1+)). Bone scintigraphy did not reveal metastatic disease.

First-line therapy with ribociclib (600 mg daily), letrozole (2.5 mg daily) and gosereline was initiated in January 2021. Six months later, in July 2021, progressive elevation of transaminases occurred: alanine aminotransferase (ALT) 357 U/L (8,9xULN, Grade 3, CTCAE version 5.0) and aspartate transaminase (AST) 143 U/L (3,58xULN, Grade 2). No other toxicity was observed. Investigation was carried out with abdominal ultrasound and CT scan that did not reveal any alteration; infectious causes were also excluded (immunity to hepatitis A, other viral serologies for hepatotropic viruses were negative). Ribociclib was suspended.

A month later, the patient maintained a progressive increase in transaminases, so letrozole was also suspended, in August 2021. Hepatic dysfunction remained on an ascending profile until September 2021, subsequently with progressive and sus-

tained improvement. Letrozole was reintroduced in September 2021 with no impact on liver function.

After improvement of toxicity to Grade 1, in October 2021, she reinitiated ribociclib at a lower dose (400mg id). Recurrence of relevant hepatotoxicity after 1 week led to the suspension of the drug. Furthermore, even after discontinuation of ribociclib, the patient presented progressive worsening up to Grade 4 in December 2021: ALT 835 U/L (20,9xULN, Grade 4) and AST 335 U/L (8,4xULN, Grade 3), and rebound of liver injury was assumed.

Hepatotoxicity was attributed to ribociclib, requiring drug suspension for three months. After a multidisciplinary oncology team discussion, it was decided to permanently suspend ribociclib and to introduce another iCDK4/6 after normalization of the liver profile to Grade 1. In this case, palbociclib was chosen due to the lower associated liver toxicity, while the liver function was closely monitored. Finally, in January 2022, once the liver function normalized, palbociclib was started at 100 mg per day. Then it was possible to increase the dose to 125 mg per day. One year and a half after starting palbociclib, the patient presents a good tolerability profile, without recurrence of liver toxicity or hematological toxicity.

Regarding the disease monitoring, the patient presented a sustained analytical and imaging response since the beginning of therapy with iCDK. The best response was stability of the lung disease even when Ribociclib was discontinued. Since starting Palbociclib, the patient has shown persistent partial imaging response.

Discussion

CDK4/6 inhibitors have similar molecular mechanism of action and metabolism by the CYP3A4, but they differ in terms of half-life and their binding avidity to different CDK, which could contribute to the distinct toxicity profiles,^{5,6} as the rate of liver toxicity.^{4,7,8} In MONALEESA-2 trial the administration of ribociclib and letrozole commonly induced rise of the liver enzymes, accounting for grade 3 or 4 toxicity in 15% and 2.4% of patients, respectively.⁹ Nonetheless, in PALOMA-2 trial palbociclib was also related with liver toxicity, although less frequent than with ribociclib, with 4% grade 1-2 and 3% with grade 3 hepatotoxicity.¹⁰

Despite being well tolerated by most patients, the iCDK4/6's associated toxicity can be a limiting factor, and it may be necessary a dose reduction or drug discontinuation. Evidence indicates that, if necessary, the exchange for another drug of the same class may be a solution without jeopardizing the effectiveness.^{1,3} However, the scarcity of data on cross toxicity and cross efficacy between iCDK4/6 limits the strategy of exchange for another iCDK4/6 as a standard of care in case of severe toxicity.^{4,5}

In this case, the distinct toxicity profile led us to switch ribociclib for palbociclib. The administration of palbociclib did

not elicit limiting liver toxicity, and patient achieved durable response after one year and a half of treatment. The long period of suspension secondary to therapeutic toxicity had no impact on the management of this patient, probably because of the disease's indolent course, allowing the rechallenge strategy. The challenge is to choose which iCDK4/6 will best suit the patient's profile, taking into account comorbidities, tumor burden, concomitant medication and previous treatments. Nevertheless, the reintroduction of an iCDK 4/6 should be done with progressive dose increase and close monitoring of liver function in order to avoid the resurgence of hepatotoxicity.¹¹

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CO: Acquisition of clinical information and elaboration of the manuscript

LQ: Critical review and changes in the manuscript

MA: Critical review and changes in the manuscript

RF: Critical review and changes in the manuscript

CC: Critical review and changes in the manuscript

CO: Colheita de informação clínica e elaboração do manuscrito

LQ: Revisão crítica e alterações do manuscrito

MA: Revisão do manuscrito

RF: Revisão do manuscrito

CC: Revisão do manuscrito

Ethical Disclosures / Responsabilidades Éticas

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data confidentiality: Throughout the investigation process, the confidentiality of patient data was ensured.

Funding Sources: There were no external funding sources for this article.

Protection of People and Animals: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional or Ethics Committee of Hospital de Braga.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; external peer review.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Confidencialidade dos dados: Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados da doente.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: O estudo foi realizado de acordo com as orientações da Declaração de Helsinquia e aprovado pela Comissão Institucional ou de Ética do Hospital de Braga.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

References

- Gennari, A., André F., Barrios C.H., Cortés J., de Azambuja E., DeMichele A., et al. "ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer." *Annals of Oncology* 32, no. 12 (2021): 1475–95. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Breast Cancer. V4.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed August 13, 2023.
- Shah M., Nunes M.R., Stearns V. "CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer?" *Oncology* (Williston Park). 2018 May 15;32(5):216-22. PMID: 29847850; PMCID: PMC6424488.
- Farhat F., Mohammad T., Ali K., Majeda A., Joseph K., Tarek A., et al. "Palbociclib Safety and Efficacy beyond Ribociclib-Induced Liver Toxicity in Metastatic Hormone-Receptors Positive Breast Cancer Patient." *Anti-Cancer Drugs* 31, no. 1 (2020): 85–89. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000845>.
- Fuentes-Antrás J., de Luna A., López de Sá A., Ocaña A., García-Sáenz J.Á., Moreno F. "Safety and efficacy of cyclin-dependent kinase inhibitor rechallenge following ribociclib-induced limiting hypertransaminasemia". *Breast*. 2020;54:160-163. doi:10.1016/j.breast.2020.10.007
- Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M., Bardia A. "CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions". *Curr Oncol Rep* 2019;21:25. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0769-3>.
- Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R., Cabiddu M., Borgonovo K., Parati M.C., et al. "Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials". *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174:597–604. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05133-y>
- El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. "Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?" *Future Oncol* 2018; 14:891–895. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0532>
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. "Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer". *N Engl J Med* 2016; 375:1738–1748.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. "Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer". *N Engl J Med* 2016; 375:1925–1936
- Meynard L, Grellety T. "CDK 4/6 inhibitor successful rechallenge after limitinghepatic toxicity". *Breast J* 2020;26:255e7. <https://doi.org/10.1111/tbj.13532>.

Artigo de perspectiva

Autores:

Celeste Gonçalves¹, Natália Loureiro², Marta Pinto dos Santos³, Ana Silva⁴

Afiliação:

1. Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia, Mestre em Cuidados Paliativos, Coordenadora da Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
2. Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Mestre em Cuidados Paliativos, Médica na EIHSOP do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE e na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
3. Assistente na área de Medicina Geral e Familiar, Médica na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE.
4. Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Médica na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE.

ORCID:

Natália Loureiro - 0000-0003-2140-7208

Autor para correspondência:

Natália Loureiro
Rua dos Cutileiros, Creixomil.
4835-044 Guimarães, Portugal
72319@chts.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-09-20

Aceite/Accepted: 2024-04-08

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Metadona – uma opção na dor oncológica complexa?

Methadone – an option for complex cancer pain?

A metadona é um opióide sintético que pertence estruturalmente à classe das difenilpropilaminas, desenvolvida em 1937 na Alemanha. É um agonista de μ (mu), κ (kapa) e δ (delta) e antagonista do recetor de N-metil D-Aspartato (NMDA). Possui também ação inibitória na recaptação de norepinefrina e serotonina, envolvidos na modulação descendente da dor.¹

A metadona, inicialmente utilizada em centros para tratamento de dependência de opióides, apresenta ação em diversos recetores que afetam a nociceção, permitindo analgesia multimodal. Fato este relevante principalmente na dor crónica, na qual existe uma estimulação persistente dos nociceptores, resultando numa redução do limiar de sensibilidade, e fazendo com que estímulos normalmente não dolorosos resultem em dor (alodínia) e/ou o aparecimento de hiperalgesia (resposta aumentada à dor a partir de um estímulo doloroso).¹

É um fármaco lipofílico, com semi-vida longa (entre 5 e 130 horas, média de 20-35 horas), cujo efeito analgésico geralmente dura de 6 a 8h (período é inferior ao de eliminação, aumentando o risco de acumulação após doses repetidas). É administrada preferencialmente por via oral, mas também retal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, nasal, sublingual, subaracnoideia e epidural. O uso subcutâneo é limitado pelos riscos de local toxicidade.²

A absorção oral é rápida e quase completa (biodisponibilidade oral de 80%) com início de ação em cerca de 10 minutos sendo de grande utilidade, por exemplo, no controlo da dor incidental. A conversão da via oral para parentérica requer redução da dose em 50%, baseado na prática clínica e na maior biodisponibilidade oral. A metabolização da metadona ocorre principalmente no fígado e sua excreção é renal, sendo considerada segura na disfunção renal.²

Em Portugal, tem autorização de introdução de mercado medicamentos que contenham metadona sob a formulação oral comprimidos (nas doses de 5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg) e solução oral. Esta última não tem indicação no tratamento da dor crónica segundo o resumo das características do medicamento (RCM), mas sim no tratamento da dependência com o fim de reduzir os sintomas de abstinência. Em alguns casos é necessária uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE) que carece de autorização prévia pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), como no caso da metadona sob solução oral, que não se encontra comercializada em Portugal.³

A reconciliação terapêutica é essencial porque numerosas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão associadas à metadona, seja mediada por recetores opióides, tais como a sedação ou bradipneia, ou efeitos adversos mediados por recetores não opióides, incluindo o prolongamento do intervalo QT.⁴

Apesar de na maioria dos casos, a metadona ser introduzida em contexto de rotação de opióide, é possível e está indicada a administração deste fármaco em doentes opióide *naive* que apresentem dor intensa de acordo com a Associação Europeia de Cuidados Paliativos.⁵

A dose diária inicial de metadona oral por dia não deve exceder 7,5 mg (por exemplo, 2,5 mg via oral 3x dia, uma vez que efeito analgésico é de 6-8 horas), sendo equivalente a uma dose de 40-60mg de morfina oral. A dose não deve ser otimizada antes de 5 a 7 dias e não deve ser aumentada em mais que 5 mg/dia até dose diária de 30-40 mg.⁶

A dose inicial de metadona quando realizada rotação de opióide é de 2 mg - 7,5 mg, o que corresponde a uma dose inferior a 60 mg/dia de morfina oral, de acordo com a conversão segundo o guia da prática clínica oncológica (NCCN - *Clinical Practice Guidelines in Oncology*) publicadas em 2024.⁷

Assim, se por um lado, a rotação de um outro opióide para a metadona possa ser mais problemática (quando em doses mais elevadas, pela grande variabilidade da farmacocinética da metadona, e do potencial de interação com outros fármacos), iniciar a metadona como terapêutica de 1ª linha torna-se mais simples pois a dose pode ser titulada cautelosamente afim de evitar efeitos adversos.

Em relação a estratégias de rotação de opióide existem o método que envolve 3 dias “**3-day switch**” (3DS) e o método “**stop and go**” (SAG), onde o opióide é imediatamente substituído pela metadona. Na estratégia 3DS, o opióide atual é substituído gradualmente pela metadona ao longo de três dias, parecendo assim ser o método mais seguro e com melhor tolerância, principalmente em doentes do ambulatório, com prescrição em doses reduzidas e titulação lenta em função das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas da metadona.⁸

Em Portugal, um estudo observacional retrospectivo realizado entre 2006 e 2008, revelou que a metadona pode ser uma excelente alternativa em casos de dor de difícil controlo ou toxicidade por opióide, sendo benéfica em 94% dos doentes.⁹

Na dor neuropática oncológica severa não controlada, seja por progressão da doença ou tolerância aos opióides, pode utilizar-se um antagonista do recetor NMDA como a metadona também como adjuvante analgésico. O uso de baixa dose de metadona associado a um outro opióide de frequência regular é uma prática comum descrita na literatura, na dose inicial de 5 mg, um máximo de 20 mg por dia.¹⁰

A metadona apresenta inúmeras vantagens como a elevada biodisponibilidade oral, várias formulações, início rápido de ação, segurança na insuficiência renal e custo reduzido, sendo assim uma potencial opção terapêutica particularmente em países de baixo e médio rendimento. Por outro lado, a metadona também apresenta algumas desvantagens, nomeadamente relacionada com uma semi-vida longa e o consequente potencial para acumulação com a administração de doses repetidas (com risco do fenómeno de toxicidade tardia); possí-

veis interações medicamentosas; ocorrência de efeitos colaterais como risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias, sedação e *delirium*; necessidade de vigilância na titulação de dose; dificuldades na conversão de outros opióides.

A metadona pode ser um opioide superior a outros quando utilizado na dor oncológica refratária, pois além da ação no receptor opióide, este fármaco tem efeitos adicionais nos receptores NMDA.

Pesando riscos e benefícios, na prática clínica, a metadona pode ser utilizada de diversas formas, como terapêutica de 1ª linha em doentes opióide *naive*; uma opção terapêutica de 2ª linha quando realizada rotação de opióide ou em associação em dose baixa com outro opióide de base no sentido de obter um equilíbrio entre analgesia e efeitos adversos. Esta última opção parece ser promissora no sentido de atingir um melhor controlo algico na dor oncológica complexa e com menos efeitos colaterais.

Face ao seu baixo custo, comodidade posológica e elevada eficácia, a metadona seria um fármaco de uso interessante na realidade portuguesa, possibilitando assim uma opção para um tratamento analgésico mais eficaz. No entanto, observa-se alguma dificuldade da sua utilização em doentes fora do âmbito de tratamentos de desintoxicação. Além disso, o fato de estar disponível apenas em formulação oral, em Portugal limita o uso da metadona em uma grande parte de doentes com necessidade de cuidados paliativos e em situação de fim de vida, quando existe concomitante com o avanço e progressão da doença, a perda da via oral, sendo necessário a rotação para outro opióide que possa ser administrado de forma subcutânea, por exemplo. Independentemente de tais barreiras, é necessária uma melhor divulgação da metadona, pois trata-se de um fármaco já licenciado em Portugal tanto para efeitos de desintoxicação como para o tratamento da dor crónica refratária.

Por fim, a complexidade da dor durante o processo oncológico (com componentes nociceptivos e neuropáticos) e o objetivo de manter qualidade de vida faz com que a metadona tenha um papel pertinente, em função da ação analgésica multimodal, sendo um fármaco a considerar como parte integrante do esquema terapêutico quando é necessária uma analgesia eficaz (mas com o mínimo de efeitos adversos), não só na fase curativa, mas também quando estamos perante doentes com prognóstico reservado. Entretanto, deve ser sempre avaliado o grau de interação entre a metadona e o esquema de quimioterapia utilizado, tendo em consideração a relação risco/benefício da coadministração. No caso de fármacos citotóxicos como ribociclib que prolongam o intervalo QT, torna-se necessário a monitorização com vigilância por eletrocardiograma. Por outro lado, quimioterápicos que interfiram com a metabolização da metadona, como por exemplo os inibidores do CYP450 3A4 (como o imatinibe) podem acarretar no aumento da concentração plasmática de metadona, que é metabolizada principalmente pelo CYP450 3A4, 2B6, 2C19 e, em menor extensão, pelo CYP450 2C9 e 2D6. Nesse sentido deve ser considerada a pos-

sibilidade de efeitos farmacológicos iatrogénicos decorrentes, sendo a prescrição avaliada caso a caso, avaliando mais uma vez os riscos e benefícios de forma individual.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

CG – Idealização, estrutura geral do artigo, revisão bibliográfica.

NL – Revisão do artigo, revisão bibliográfica.

MS – revisão do artigo.

AS – revisão final do artigo.

CG – Idealization, general structure of the article, bibliographic review.

NL – Article review, bibliographic review.

MS – Article review.

As – Final review of the article.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver financiamento externo.

Financiamento: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Conflict of interest disclosures: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The authors declare no external funding.

References

- Hanna V, Senderovich H. Methadone in Pain Management: A Systematic Review. *J Pain* 2021;22:233-45. doi: 10.1016/j.jpain.2020.04.004.
- Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):61-6. doi: 10.1016/s1056-8719(00)00043-5.
- Infomed. Base de dados de medicamentos de uso humano. [Internet]. Consulta em Agosto de 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani BL, Palmiere C. Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity. *J Forensic Leg Med*. 2016;39:80-4. doi: 10.1016/j.jflm.2016.01.016.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15:321-37. doi: 10.1016/j.jpain.2014.01.494.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain, Version 2.2024. [Internet]. Consulta em Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>
- Ding H, Song Y, Xin W, Sun J, Zhong L, Zhou Q, et al. Methadone switching for refractory cancer pain. *BMC Palliat Care*. 2022;21:191. doi: 10.1186/s12904-022-01076-2.
- Barbosa, M, Gonçalves E. Metadona no Tratamento da Dor Crónica por Cancro: Experiência do Serviço de Cuidados Paliativos do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Centro Regional do Porto. *DOR*. 2008;16: 16-20.
- Chary S, Abdul-Razzak A, Galloway L. Ultralow-dose adjunctive methadone with slow titration, considering long half-life, for outpatients with cancer-related pain. *Palliat Med Rep*. 2020;1:119-23. doi: 10.1089/pmr.2020.0034.

