

REVISTA PORTUGUESA DE

# Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

## DESTAQUE:

- Posicionamento da sociedade portuguesa de oncologia sobre a utilização de biossimilares para o tratamento oncológico

## PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

- Artigo de investigação original: Fatores preditivos de infeção associada a Cateter Venoso Central totalmente implantável em doentes com tumores sólidos
- Caso clínico: Carcinoma metaplásico da mama: relato de cinco casos
- Caso clínico: Bevacizumab no tratamento do cancro colorretal metastizado: acerca de dois casos clínicos

# KEYTRUDA®

(pembrolizumab) injetável para perfusão 50 mg

NOVA INDICAÇÃO

**KEYTRUDA® (pembrolizumab) aprovado para o tratamento de doentes com Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas avançado, previamente tratados e cujos tumores expressam PD-L1.**



**Nome do medicamento** KEYTRUDA® 50mg pó para concentrado para solução para perfusão. **Composição quantitativa e qualitativa** Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25mg de pembrolizumab. Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirreceptor PD-1. **Indicações terapêuticas** KEYTRUDA® em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. KEYTRUDA® está indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia. Doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido a terapêutica aprovada para essas mutações antes do tratamento com KEYTRUDA®. **Posologia e modo de administração** 2mg/kg, administrada por via intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas. Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA® até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes com CPCNP devem ser selecionados para o tratamento com base na expressão de PD-L1 no tumor, confirmada por um teste validado. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis - Advertências e precauções especiais de utilização** Pembrolizumab é mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário; segurança avaliada em 2.799 doentes com melanoma avançado ou CPCNP sendo as reações adversas mais frequentes fadiga (24%), erupção cutânea (19%), prurido (18%), diarreia (12%), náuseas (11%) e artralgia (10%), maioria Grau 1-2 e reações adversas mais graves imunitárias ou relacionados com perfusão. KEYTRUDA® deve ser interrompido definitivamente se toxicidade de Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas com hormonas de substituição, dose de corticosteroides não puder ser reduzida para  $\leq 10$  mg de prednisona dia ou equivalente em 12 semanas, toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Grau 0-1 em 12 semanas após última dose ou ocorrer segunda vez acontecimento de Grau  $\geq 3$ . Pneumonite: Grau 2 suspender; Grau 3-4, ou recorrente, interromper definitivamente; Colite, Grau 2 ou 3 suspender; Grau 4 interromper definitivamente; Nefrite Grau 2 com creatinina  $> 1,5-3 \times$  LSN suspender, Grau  $\geq 3$  com creatinina  $\geq 3$  vezes o LSN interromper definitivamente; Endocrinopatias, Hipofisite sintomática, Diabetes tipo 1 com hiperglicemia Grau  $> 3$  ou cetoacidose, Hipertiroidismo de Grau  $\geq 3$  - suspender; endocrinopatia de Grau 3 ou Grau 4 interromper tratamento os se melhorar para Grau 2 ou inferior, controlada com substituição hormonal, pode ser considerada continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides; Hipotiroidismo gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento. Hepatite: suspender se AST ou ALT  $> 3-5 \times$  LSN ou bilirrubina total  $> 1,5-3 \times$  LSN (Grau 2); interromper definitivamente AST ou ALT  $> 5 \times$  LSN ou bilirrubina total  $> 3$  vezes o LSN (Grau  $\geq 3$ ), metástases hepáticas com aumento Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT  $\geq 50\%$  durante  $\geq 1$  semana; Reações relacionadas com a perfusão: Grau 3 ou 4 interromper definitivamente. KEYTRUDA® sem ajuste posológico para doentes idosos, compromisso renal ligeiro ou moderado ou compromisso hepático ligeiro; não estudado em doentes pediátricos, compromisso renal grave, compromisso hepático moderado ou grave. Dados limitados de segurança e eficácia em doentes com melanoma ocular. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com pembrolizumab, não sendo esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas por pembrolizumab ser eliminado por catabolismo. Evitar o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossuppressores antes de iniciar pembrolizumab; podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossuppressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias. Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas ou excreção no leite materno. Pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez. **Data da Revisão do texto:** 07/2016.



Merck Sharp & Dohme, Lda. | [www.msd.pt](http://www.msd.pt) | Tel. 214 465 700

Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360

Copyright © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. | Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados | Para mais informações contactar o titular de AIM ou seu representante local Merck Sharp & Dohme, Lda. RCM KEYTRUDA® disponível a pedido. |

Antes de prescrever KEYTRUDA®, consulte o Resumo das Características do Medicamento.

ONCO-1195851-0001 10/2016

# Índice

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
Ricardo da Luz	
<b>Conselho editorial</b>	<b>4</b>
<b>Recomendações:</b>	
■ Posicionamento da sociedade portuguesa de oncologia sobre a utilização de biossimilares para o tratamento oncológico	<b>5</b>
<i>Gabriela Sousa, José Luís Passos Coelho, Noémia Afonso, António Moreira, Deolinda Pereira, Hélder Mansinho, Helena Gervásio, Joana Cavaco Silva, Paulo Cortes</i>	
<b>Artigo de investigação original:</b>	
■ Fatores preditivos de infeção associada a Cateter Venoso Central totalmente implantável em doentes com tumores sólidos	<b>14</b>
<i>Joana Araújo Pereira, Júlia Amorim</i>	
<b>Casos Clínicos:</b>	
■ Carcinoma metaplásico da mama: relato de cinco casos	<b>20</b>
<i>Catarina Duarte, Luisa Vasconcelos, Beatriz Nunes, Vera Mendonça, Marília Jorge</i>	
■ Bevacizumab no tratamento do cancro colorretal metastizado: acerca de dois casos clínicos	<b>24</b>
<i>Nadine Saraiva, Nuno Bonito, Paula Jacinto, Mariela Marques, João Ribeiro, Helena Gervásio</i>	

Normas de publicação disponíveis em: <http://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>

ISSN 2182-8067

#### **Direção**

Presidente: Gabriela Sousa; Vice-Presidente: Paulo Cortes; Vogal: José Dinis; Vogal: Margarida Borrego; Vogal: António Moreira; Secretário: Nuno Bonito; Tesoureiro: Paula Jacinto

#### **Propriedade**

Sociedade Portuguesa de Oncologia • Avenida Afonso Henriques, Lote 2, nº 55, Escritório 3/8, 3000-011 Coimbra; Tel/Fax: (+351) 239 702 200; E-mail: [geral@sponcologia.pt](mailto:geral@sponcologia.pt); Website: [www.sponcologia.pt](http://www.sponcologia.pt)

#### **Correspondência geral e envio de trabalhos**

Ricardo da Luz – Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia Carnaxide Business Center • Av. Tomás Ribeiro, nº45, 4º Andar • 2790-463 Carnaxide, Portugal • Tel.: (+351) 217 611 010 • Fax: (+351) 217 611 019 • E-mail: [revista.direccao@sponcologia.pt](mailto:revista.direccao@sponcologia.pt); [maria.luna@springer.com](mailto:maria.luna@springer.com)

#### **Edição, coordenação e produção**

Springer Healthcare Ibérica • Rosario Pino 14, 28020 Madrid, Espanha.

# OPDIVO® (nivolumab)

OPDIVO®, o primeiro Anti-PD-1  
aprovado pela CE\*, em 3 tipos  
de tumor avançado.<sup>1,2,3</sup>

OPDIVO® (nivolumab) aprovado nas seguintes indicações terapêuticas:<sup>2</sup>



**NOVA INDICAÇÃO**  
Tratamento do **cancro do pulmão de células não-pequenas** (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos.<sup>2</sup>



**NOVA INDICAÇÃO**  
Em monoterapia é indicado para o tratamento do **carcinoma de células renais** avançado, após terapêutica prévia em adultos.<sup>2</sup>



Em monoterapia para o tratamento do **melanoma avançado** (irressecável ou metastático) em adultos.<sup>2</sup>



Bristol-Myers Squibb

<sup>1</sup> Ec.europa.eu. (2016). Community register of medicinal products for human use. [online] Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm#EndOfPage> [Acedido a 18 Abr. 2016].

<sup>2</sup> Resumo das características do medicamento OPDIVO®, Abril 2016

<sup>3</sup> Ec.europa.eu. (2016). Community register of medicinal products for human use. [online] Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm> [Acedido a 18 Abr. 2016].

\*CE: Comissão Europeia

OPDIVO®  
(nivolumab)

Medicamento sujeito a receita médica restrita – Alínea a)

A aquisição de OPDIVO® (nivolumab), pelos hospitais do SNS, está condicionada ao deferimento do pedido de avaliação prévia pelo INFARMED, I.P., tal como definido pelo DL 97/2015, de 01 de junho. Enquanto decorre a avaliação deste pedido, o INFARMED, I.P., pode autorizar o acesso de doentes a este medicamento.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

OPDIVO® (nivolumab) Informações essenciais compatíveis com o RCM

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

**Nome do medicamento:** OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão (nivolumab).

**Indicações terapêuticas:** **Melanoma:** OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. **Cancro do pulmão de células não-pequenas** (CPCNP): OPDIVO é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos. **Carcinoma de células renais** (CCR): OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após terapêutica prévia em adultos. **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** A dose recomendada de OPDIVO é de 3 mg/kg administrada por via intravenosa durante um período de 60 minutos cada 2 semanas. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar benefício clínico ou até que o tratamento não seja tolerado pelo doente. Não se recomenda o aumento ou a redução da dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual, estando também descritas orientações detalhadas para o controlo de reações adversas imunitárias durante o tratamento com OPDIVO (ver RCM completo para informação adicional). **Modo de administração:** OPDIVO é para administração intravenosa apenas. É administrado por perfusão intravenosa durante um período de 60 minutos. OPDIVO não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. A dose total de OPDIVO necessária pode ser administrada por perfusão diretamente como solução de 10 mg/ml ou pode ser diluída até 1 mg/ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Nivolumab está associado a reações adversas imunitárias. Os doentes devem ser monitorizados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose). Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas (ver RCM completo para informação adicional). **Efeitos indesejáveis:** Nivolumab é mais frequentemente associado a reações adversas imunitárias. A maioria destas, que incluem reações graves, são resolvidas após terapêutica médica apropriada ser iniciada ou nivolumab ser descontinuado (ver RCM completo para informação adicional). No conjunto de dados agrupados de nivolumab 3 mg/kg como monoterapia em todos os tipos de tumor, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (34%), erupção cutânea (19%), prurido (14%), diarreia (13%), náuseas (13%) e redução do apetite (10%). A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). No conjunto de dados agrupados de dois estudos em CPCNP de histologia escamosa, as reações adversas mais frequentes foram fadiga, diminuição do apetite, e náuseas. A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). **Nivolumab é associado a pneumonites imunitárias.** Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 3,2%, com uma mediana de tempo para o aparecimento de 3,6 meses. A resolução ocorreu em 84% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 5,3 semanas. **Nivolumab é associado a colite imunitária.** Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de diarreia ou colite foi de 13,6% com uma mediana de tempo para o aparecimento de 1,8 meses. A resolução ocorreu em 89% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 2,1 semanas. **Nivolumab é associado a hepatite imunitária.** Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de anomalias nos testes de função hepática foi de 7,0% com uma mediana de tempo para o aparecimento de 1,9 meses. A resolução ocorreu em 79% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 5,1 semanas. **Nivolumab é associado a nefrite ou insuficiência renal imunitárias.** Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de nefrite ou de insuficiência renal foi de 3,2% com uma mediana de tempo para o aparecimento de 2,3 meses. A resolução ocorreu em 62% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 11,1 semanas. **Nivolumab é associado a endocrinopatias imunitárias.** Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias (afeções da tireoide, hipofise, supra-renais, diabetes mellitus e cetoacidose diabética) foi de 2,8 meses. A resolução ocorreu em 45% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 66,6 semanas. Nivolumab é associado a erupções cutâneas imunitárias. Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de erupções cutâneas foi de 28,0% e a mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,4 meses. A resolução ocorreu em 62% dos doentes com uma mediana de tempo de resolução de 18,1 semanas. Nivolumab é associado a reações relacionadas com a perfusão. Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações relacionadas com a perfusão foi de 4,1%. **Nivolumab é também associado a anomalias laboratoriais e a imunogenecidade** (ver RCM completo para informação adicional) ("pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisolona). **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano, como tal, não foram realizados estudos de interação farmacocinética. Pelo facto dos anticorpos monoclonais não serem metabolizados pelas enzimas que metabolizam fármacos (incluído as do citocromo), não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de nivolumab. O uso de corticosteroides sistémicos e de outros imunossuppressores devem ser evitados antes de iniciar nivolumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica. Contudo, os corticosteroides sistémicos e outros imunossuppressores podem ser utilizados depois de iniciar nivolumab, para o tratamento de reações adversas imunitárias, não impossibilitando a sua resposta. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação. **Data de revisão:** abril de 2016. Medicamento de receita médica restrita. **Titular da A.I.M.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Reino Unido.

**Nome e morada do representante do titular da A.I.M.:** Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A., Ed. Fernão de Magalhães, Quinta da Fonte, 2774-523 Paço de Arcos.

**Para mais informações deverá contactar o representante do titular da A.I.M.**

1506PT16PRO5251-01 Data de elaboração: 04/2016

## Editorial



Este número da Revista Portuguesa de Oncologia é dedicado, em especial, a um tema candente na prática clínica – os biossimilares. Neste momento, o número de biossimilares a aproximarem-se do mercado europeu é impressionante, devido ao facto de vários fármacos biológicos se encontrarem a atingir o limite do prazo de proteção de dados.

Os biossimilares são cópias imperfeitas, ou com pequenas alterações, dos fármacos que os originaram. Ao contrário das cópias obtidas por processos químicos de medicamentos originais, que imitavam a molécula inicial na sua totalidade, os biossimilares são produzidos por processos biológicos que introduzem sempre diferenças em relação aos originais.

As diferenças na constituição molecular dos fármacos podem não colocar em causa a sua eficácia, mas apenas a sua imunogenicidade ou toxicidade. Mas estas últimas podem ser suficientes para anular o efeito desejado ou impedir a realização do tratamento.

Os biossimilares serão sempre substancialmente mais baratos do que os fármacos originais, tal como as cópias e os genéricos também o são. E a tentação das entidades pagadoras para forçar a sua utilização, em todas as situações, será enorme, pois conduzirá a poupanças substanciais. E estas poupanças poderão ser usadas para outros fins, mesmo dentro da área da saúde.

Estes motivos fazem com que a posição assumida pela Sociedade Portuguesa de Oncologia detenha uma importância fulcral. Haverá sempre defensores de uma atitude mais conservadora em relação aos biossimilares e aqueles que consideram que a sua utilização deverá ser obrigatória por razões financeiras.

Cabe aos oncologistas, aqueles que tratam os doentes e, em última análise, são responsáveis pelo seu bem-estar e longevidade, encontrar, em cada momento, os melhores medicamentos originais, biossimilares ou genéricos. E isto só se consegue com transparência da evidência existente.

Ricardo da Luz  
*Editor-chefe 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

Ricardo da Luz

##### Editores Adjuntos

Ana Martins

Gabriela Sousa

Helena Pereira

Joaquim Abreu de Sousa

Manuel Limbert

Paula Alves

Paulo Cortes

Rui Medeiros

Saudade André

##### Editores

Ana Félix

Ana Luísa Catarino

Ana Luísa Teixeira

Ana Catarina Pereira

Ângelo Oliveira

António Moreira

Deolinda Pereira

Eduardo Neto

Fátima Cardoso

Filomena Pina

Gilberto Melo

Hélder Mansinho

Inês Vaz Luís

Jorge Guimarães

José Barbosa

José Mendes de Almeida

José Luís Passos Coelho

Lúcio Santos

Luís Costa

María Clara Bicho

Margarida Damasceno

Miguel Abreu

Noémia Afonso

Olga Sousa

Raquel Catarino

Ricardo Ribeiro

Víctor Farricha

## Recomendações

### Autores:

Gabriela Sousa, José Luís Passos Coelho, Noémia Afonso, António Moreira, Deolinda Pereira, Hélder Mansinho, Helena Gervásio, Joana Cavaco Silva, Paulo Cortes

### Afiliação:

#### Gabriela Sousa

Oncology Department, Portuguese Institute of Oncology of Coimbra, Coimbra

#### José Luís Passos Coelho

Oncology Department, Hospital da Luz and Hospital Beatriz Ângelo, Lisbon

#### Noémia Afonso

Oncology Department, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto

#### António Moreira

Oncology Department, Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Lisbon

#### Deolinda Pereira

Oncology Department, Portuguese Institute of Oncology of Porto, Porto

#### Hélder Mansinho

Oncology Department, Hospital Garcia de Horta, Almada

#### Helena Gervásio

Oncology Department, Portuguese Institute of Oncology of Coimbra, Coimbra

#### Joana Cavaco Silva

Scientific Consultant and Senior Medical Writer, Lisbon

#### Paulo Cortes

Oncology Department, Hospital Lusíadas, Lisbon

Work developed in Portugal.

### Funding

This publication was funded by Roche Farmacêutica Química, Lda.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Correspondence to

Gabriela Sousa  
Rua da Quinta D'Abada, 108  
3140-305 Pereira MMV  
+351963330975  
gsousa3140@gmail.com

## Posicionamento da sociedade portuguesa de oncologia sobre a utilização de biossimilares para o tratamento oncológico

*The portuguese society of oncology position paper on the use of biosimilars for the treatment of cancer*

### Resumo

A aproximação do fim dos direitos de exclusividade para os anticorpos monoclonais cria a oportunidade para outras companhias competirem pelo desenvolvimento de versões semelhantes destes fármacos, ou biossimilares. Mas a complexidade intrínseca a estas moléculas levanta várias preocupações, particularmente no contexto oncológico.

Enquanto sociedade médica, a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) acredita que os oncologistas devem estar informados e preparados para utilizar estes fármacos do modo mais apropriado. Enquanto sociedade científica, a SPO está ciente da necessidade de opções terapêuticas sustentáveis, e está disposta a trabalhar em parceria pela sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde. É, pois, importante que os biossimilares alcancem os seus potenciais benefícios, preservando a qualidade, segurança e eficácia que foi estabelecida para as moléculas originais.

Neste artigo de posicionamento, são apresentadas as principais evidências científicas sobre biossimilares de anticorpos monoclonais, após uma revisão dos dados existentes na literatura, e emitidas recomendações que garantam a segurança e confiança dos doentes e instituições. O seu objetivo é sustentar a mais correta introdução de biossimilares na prática clínica oncológica.

**Palavras-chave:** Biossimilar; Trastuzumab; Artigo de posicionamento; Oncologia

### Abstract

*With the upcoming expiration of exclusivity rights for reference monoclonal antibodies (mAbs), the door is open for companies to compete for the development of similar versions of these drugs, or biosimilars. But their high complexity raises several concerns, particularly in the oncology setting.*

*As a medical society, the Portuguese Society of Oncology (SPO) believes that oncologists should be fully informed and prepared to make the most proper use of these drugs. As a scientific society, SPO is aware of the need for affordable treatment options, and is willing to work in partnership for the sustainability of the Portuguese healthcare system. It is therefore important that biosimilars fulfill their potential benefits, by preserving the quality, safety and efficacy that has been established for their originators.*

*In this position paper, the main scientific evidences regarding biosimilars of mAbs are presented following a literature review, and recommendations made that ensure the safety and confidence of patients and institutions. Its goal is to support biosimilars' utmost correct introduction into the Oncology clinical practice.*

**Keywords:** Biossimilar; Trastuzumab; Position paper; Oncology

## Introduction

Biologic medicinal products, or biologics, are a group of recombinant, protein-based drugs derived from genetically engineered cells (e.g., plants, animals, yeast, and bacteria)<sup>1</sup>. This technology, based on recombinant DNA, enabled the production of monoclonal antibodies (mAbs), a completely new and complex type of molecules.

For patients, the outcomes of biologics have been remarkable. Treatment with rituximab (MabThera/Rituxan) has halved the number of deaths for patients with non-Hodgkin's lymphoma<sup>2</sup>. Treatment with trastuzumab (Herceptin) represented a paradigm shift in oncology from non-specific chemotherapy to a molecularly targeted approach<sup>3</sup>. Addition of trastuzumab to conventional cytotoxic chemotherapy improved overall response rates (ORR), time to progression (TTP) and overall survival (OS) rates<sup>4</sup>.

As many of these drugs reach the end of their exclusivity trading rights, the opportunity to develop copies unfolds, stimulating competition and originating savings for the healthcare systems. However, unlike generic version of original drugs, the development of biosimilars is not straightforward. Exact copies of biologics cannot be made, due to their structural complexity and complicated manufacturing process<sup>5,6</sup>.

Developing, evaluating and monitoring a biosimilar mAb in oncology is a new challenge that will require the joint effort and cooperation of all healthcare providers, from regulators, to industry, to oncologists, pharmacists, hospital administrations and patients.

The intrinsic complexity of antibody structure, the heterogeneity introduced by the manufacturing process, and the potential difficulties associated with the introduction of biosimilar mAbs into clinical practice of oncology must be thoroughly discussed in advance, in order to guarantee that all necessary measures are in place to ensure that the previously established safety and efficacy are preserved.

## Definition of biosimilar

Biosimilar products can be broadly defined as copies of an original reference biologic medicine, to which they have demonstrated similarity in terms of quality (physicochemical and biological), biologic activity, safety and efficacy by comparative analytical, pre-clinical and clinical assessments<sup>5,7</sup>.

Biosimilars have been commercialized in Europe since 2006, starting with the approval of biosimilars of the molecular-weight biologics somatotropin (2006), erythropoietin (2007) and filgrastim (2008)<sup>8</sup>. In September 2013, the European Commission granted marketing authorization for two biosimilars of the anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) antibody infliximab<sup>9,10</sup>, which became the first mAb biosimilar to be approved by a regulatory agency. Patent marketing restrictions for other essential and widely used anticancer mAbs are currently approaching expiration date, and within the next few years these drugs will lose market exclusivity both in

Europe and the USA, raising the opportunity for other companies to develop and market biosimilar products.

Currently, several biosimilar versions of trastuzumab are under development, which when approved, will become the first biosimilar mAb available for cancer treatment. However, the high complexity of biologic drugs such as mAbs underscore the need for extensive evaluations during the biosimilar development and production process, and its use raises a number of new concerns.

## The challenges of manufacturing biosimilars

Substantial differences exist between generics and biosimilars, which significantly impact on their manufacturing processes and end products.

Generics are replicated compounds of small chemical molecules, which exist as homogeneous structures (>98% homogeneity), while biologics can exist as a mixture of different isoforms. Furthermore, the active substance of small molecule drugs can be identically replicated through well-defined chemical synthetic procedures<sup>11</sup>, while biopharmaceuticals cannot be identically copied<sup>12</sup>.

Biologics are produced and isolated from living organisms (like bacteria, yeast and mammalian cells). Their highly complex three-dimensional structures, large dimensions (100–1000 times larger than a small molecule), and the need to produce them in host-cell systems, require a multi-step manufacturing process, each with a profound impact on the structure of the biologic molecule and the potential to introduce a number of heterogeneities and sources of variability. Furthermore, mAbs undergo post-translational modifications (such as glycosylation), which need to be fully characterized, since even the smallest differences during the manufacturing process may alter the structure and activity of the molecules and impact on the quality, safety or efficacy of the product<sup>13</sup>.

Consequently, it is unlikely that the manufacturing environment can be identically replicated, and hence that a perfectly similar molecule can be recreated from a biologic reference product.

## Therapeutic mAbs in oncology

Therapeutic mAbs have existed since 1986, when the first was approved as an antirejection drug. Rituximab was the first anticancer mAb to be introduced in the market, but due to the exponential growth of the use of mAbs in the therapeutic setting, several others followed.

One of the most widely used oncology mAbs is trastuzumab, approved for the treatment of metastatic breast cancer in 1998 and currently used in the treatment of 15–20% of all breast cancers<sup>14</sup>. Trastuzumab is an HER2-targeted mAb developed by Genentech as treatment for breast and gastric cancer with overexpression of HER2, a membrane-bound receptor tyrosine kinase. Trastuzumab has become the standard of



care for patients with HER2-positive breast cancer approved in adjuvant and neoadjuvant settings as well as treatment for HER2-positive metastatic breast, gastric and gastroesophageal junction cancers<sup>15</sup>.

Cetuximab and rituximab lost their patent protection in Europe in June 2014 and November 2013, respectively, and for bevacizumab this will happen in 2022.

For intravenous (IV) trastuzumab, the patent exclusivity rights expired in Europe in 2014, and will expire in the USA in 2019. Due to its clinical relevance, trastuzumab is one of the main targets for the production of biosimilars, with several molecules lining up to compete with it, including four candidates in Europe undergoing clinical trials in breast cancer (PF-05280014, CT-P6, ABP 980 and SB3)<sup>16</sup>.

MABs used in oncology have no surrogate markers of clinical efficacy (unlike hemoglobin levels for erythropoietin or absolute neutrophil counts for filgrastim), and must therefore rely on clinical endpoints [ORR, complete response (CR), pathological complete response (pCR)] to demonstrate biosimilarity.

### Regulatory procedures for the development of biosimilar mAbs in Europe

The regulatory pathway for the approval and market authorization of a biosimilar is different from that of both generics and reference products.

Since they are not identical to their reference drugs, biosimilars require more thorough testing than generics. However, because they represent copies of molecules that have already undergone a rigorous clinical trial program, their regulatory process is somehow less exhaustive than that of their originators. It can be regarded as an accelerated clinical trial program that typically comprises extensive analytical and biological characterization and Phase I–III clinical studies<sup>17</sup>. Here, the goal is not to demonstrate patient benefit, since that has already been established for the reference product, but to assess efficacy and safety similarity between the biosimilar mAb and its reference product. Both the European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA) recommend a Phase III equivalence trial design to compare a biosimilar candidate with its reference product<sup>6,18</sup>.

Testing mAbs in a clinical setting is crucial because it is not yet possible to predict immunogenicity in humans through animal testing. Immunogenicity may originate unwanted immune responses to the drug, which can be triggered by one or more patient/disease-related factors. After the clinical development and successful approval by authorities, sponsors must put in place a pharmacovigilance plan to help fulfil some of the data gaps that still exist in the approval process.

The EMA regulates biosimilar approval and marketing authorization in Europe. EMA has issued several guidelines regulating the development of biosimilars, including guidelines for the development and testing of biosimilar mAbs<sup>6,19</sup>.

According to EMA, clinical studies of biosimilar mAbs should use the most sensitive and homogenous patient populations, as well as sensitive clinical endpoints, so that differences in safety, efficacy and immunogenicity between the reference product and the biosimilar can be imputed to product characteristics rather than to patient- and disease-related factors.

The early breast cancer (EBC) population, either in the neoadjuvant or adjuvant setting, can be considered homogenous and, hence, a sensitive population to extrapolate data on biosimilar approval to a more heterogeneous patient population in metastatic breast cancer (MBC). Populations of patients with metastatic disease are highly heterogeneous due to a high number of confounding factors, such as location of metastasis, time from diagnosis of metastasis, performance status and number and type of prior therapies<sup>20</sup>, while EBC populations are less likely to have some of these confounding factors. However, the majority of clinical trials involve patients from the metastatic setting, and since this may not be the most sensitive patient population, data obtained are not sufficiently robust to allow extrapolation to an early potentially curative setting<sup>21</sup>.

Selection of endpoints in cancer indications is also a challenge in biosimilar trials. The EMA privileges the use of shorter-term efficacy endpoints, as ORR or CR rate, over long-term survival endpoints (progression free-, disease free- or overall survival), since the first are less likely to be influenced by disease-related parameters that accumulate over time, as performance status, tumor burden or previous lines of treatment<sup>6</sup>.

### Post-approval commitments: additional monitoring and risk management plan

In contrast to generic drugs, where the benefit/risk profile is considered the same as for the innovator product, the post-marketing monitoring of the safety of a biosimilar is a formal regulatory requirement in the EU.

In 2013, EMA released Module 10 of their Good Pharmacovigilance Practices<sup>22</sup>. This module refers to medicines recently approved, but which require additional monitoring or other requirements above and beyond the routine drug safety and pharmacovigilance practices. These products are designated in their labeling (SmPC, patient leaflets, etc.) with an inverted black triangle. New biologics and biosimilars fall within this scope.

Next to the black triangle, a standard explanatory statement is also included: “This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.” The aim of this measure is to make healthcare providers and patients aware that the medication in question has particular safety issues that are being actively tracked and monitored. Its presence is a signal to prescribers and patients to report suspected adverse reactions (ADRs) which the EMA terms “enhanced reporting”.

Marketing holders are also required to submit a Risk Management Plan (RMP). This RMP is part of the pharmacovigilance plan that biologic manufacturers must submit as part of the marketing authorization application, which intends to identify any immunogenicity differences and product-associated safety risks not observed during clinical testing, and provide a framework to rapidly report and manage such incidences. It includes information on i) a medicine's safety profile, ii) how its risks will be prevented or minimized in patients, iii) plans for studies and other activities to gain more knowledge about the safety and efficacy of the medicine, iv) risk factors for developing ADRs, and v) methods for measuring the effectiveness of risk-minimization measures.

Long-term post-marketing data are equally required for the biosimilar and its originator while they are on the market. This is the grounding to identify any safety issues, including rare ADRs, and to avoid that adverse events (AEs) occurring at a very low frequency are only identified and tracked when very large numbers of patients have been exposed.

Several aspects of the post-approval pharmacovigilance plan are not regulated by EMA, including the name of drugs, interchangeability, automatic substitution and switching between biosimilars and their originators, all crucial aspects for a good surveillance and traceability system.

In order to make monitoring effective, the correct and unequivocal identification and traceability of the drug is mandatory. The prescription of biologics and biosimilars should be made by brand name and batch number, since the International Nonproprietary Name (INN) alone is not sufficient to trace and identify a biologic/biosimilar drug. In accordance, regulation regarding pharmacovigilance of medicinal products for human use<sup>23</sup> addresses the need for clear identification of biologic drugs when reporting AEs.

### Extrapolation of indications

Extrapolation of indications is central for biosimilars, and it should be granted on a case-by-case basis and after extensive scientific justification<sup>6</sup>. It is possible to grant extrapolation if: a) medicines are similar in terms of the totality of evidence obtained both from pre-clinical and clinical studies, and the clinical trial program for biosimilar approval is robust enough; b) the mechanism of action is similar, or in case it is different or unknown, convincing data are presented; and c) safety profile of the biosimilar is sufficiently characterized and unacceptable immunogenicity is excluded. However, these assumptions are difficult to fulfill, because mAbs generally have multiple mechanisms of action, and it is extremely difficult to determine to what extent each mechanism contributes to the activity of a particular medicine and the exact role that key parts of the molecule play in activating different signaling cascades and events.

Despite controversies, extrapolation with biosimilar mAbs is a reality in clinical practice, where biosimilars of the antibody infliximab (Remicade and Inflectra) have been approved for all the drug's six indications (psoriasis, Crohn's disease,

ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis) after a Phase I trial in ankylosing spondylitis and a Phase III trial in rheumatoid arthritis<sup>9,10</sup>. However, not all jurisdictions have the same approach. For instance, Health Canada authority did not allow extrapolation to inflammatory bowel diseases<sup>24</sup>.

The EMA allows extrapolation of indications in the biosimilar setting as long as the mechanism of action is the same across indications, and/or a robust body of scientific evidence is provided, based on strong clinical efficacy and safety data for the biosimilar, and on clinical experience with the original drug<sup>6</sup>. For biosimilar mAbs specifically, it is hypothesized that extrapolation of indications is legitimate as long as the clinical efficacy and immunogenicity testing are done in the most sensitive patient population<sup>25</sup>. For HER2-positive breast cancer, this means clinical testing of a biosimilar trastuzumab in the adjuvant or neoadjuvant setting, with extrapolation to metastatic breast cancer; the reverse, however, may not be acceptable, since the metastatic setting does not allow for an appropriate evaluation of immunogenicity signals due to many patients being immune compromised, and the possibility of an increased risk of unpredictable immune responses.

Trastuzumab has several approved indications in breast and gastric cancer, but the drug's mechanism of action in each indication is unclear, and raises issues about the legitimacy of extrapolation. This is further hampered by the different patient populations and disease stages in which trastuzumab is used, which, in the case of breast cancer, mostly include metastatic breast cancer populations that are highly heterogeneous and make it inappropriate to extrapolate safety and efficacy data to other indications.

### Labeling

Central to the manufacturing of biologics is a pharmacovigilance plan that allows to accurately trace which medicines a patient is given, and easily identify and report product-associated AEs. In this process, the correct identification of the medicine is fundamental.

Many medicines are prescribed by their INN, which provides information regarding the composition and type of drug. Biosimilars, like generics, are given the same INN as the originator<sup>26</sup>, and their summary of product characteristics, or labels, are also very similar to the originator, meaning that it may not be recognized as a biosimilar. This constitutes a problem when tracking and reporting AEs, where it is of utmost importance to differentiate between the biosimilar and its originator.

Consequently, EMA recommends that drug prescription should be made by brand name and not by INN<sup>27,28</sup>. Also, the following statement has been included on the label of biologic products: "in order to improve the traceability of biologic medicinal products, the trade name of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file", as has already been done for MabThera (rituximab)<sup>29</sup> and Avastin (bevacizumab)<sup>30</sup>.

## Interchangeability

Due to their simplicity, generic medicines are often considered therapeutically equivalent to the originators, and therefore these drugs are deemed 'interchangeable'.

However, for some generics interchangeability is not straightforward, as the cyclosporin example showed<sup>31</sup>.

For biosimilars, granting the designation of "interchangeable" is more challenging, due to the subtle differences between an originator and its biosimilar. In the subject of interchangeability, both the EMA and the FDA differ in their approach.

According to the FDA, an interchangeable biosimilar is "expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient", and safety and efficacy risks cannot be greater than using the reference medicine without switching.

In the EU, this is left for the member states to decide, for EMA does not have the legal authority to make this assessment. Norway has sponsored a Phase IV clinical study, the NOR-SWITCH Study (ClinicalTrials.gov # NCT02148640), to gather data on the safety of switching between an originator and a biosimilar. Biosimilars, due to their slight differences and lack of clinical data in extrapolated indications, may not be regarded as therapeutically equivalent to the reference medicine, and hence interchangeable. Therapeutic equivalence in terms of safety and efficacy should be confirmed post-approval in real-life conditions. EMA does not pronounce on this issue, and each country in the EU is currently allowed to individually deliberate which medicines are interchangeable.

This definition is very important, because if a medicine is considered interchangeable it can make switching easier or even automatic, provided that good registries and a traceability system are in place.

## Automatic substitution

Automatic substitution consists of switching the prescription of a biologic for another or a biosimilar, without consulting the prescribing physician. This is a topic of hot debate, because it is questionable if such practice should be applied to biologics and biosimilars, or if it should be applied at all. Although different positions exist across countries regarding this issue, most of them do not allow automatic substitution of biologic and biosimilar medicines<sup>32</sup>.

When products are considered interchangeable, pharmacists may be authorized to automatically substitute the same type of drugs for one another, and hence patients may receive either the biosimilar or the originator regardless of what the physician has prescribed and recorded. Due to this automatic switching, that can be done between originator and biosimilar but also between biosimilars, any ADRs developed by the patient can be attributed to an incorrect source by the physician, compromising the traceability of the biologic product. Furthermore, this allows patients to be switched between two similar biologic drugs, with increased risk of anti-drug anti-

bodies, possibly leading to adverse immunologic reactions and decreased drug efficacy.

Also of relevance is the fact that, whenever automatic substitution occurs, chances are that patients will not receive all the relevant information about the medicines being introduced after the switch. This can lead to medication errors, with patients taking extra doses of medicine or simply not complying with instructions previously given by the prescriber physician, due to confusion or the sudden appearance of AEs.

In Portugal, automatic substitution may also occur at the level of the Informatic Prescription Systems operating in a variety of hospitals, with physicians prescribing a medicine by brand name, and the system itself automatically altering the prescription for another medicine based on the INN alone. This can be challenging in several situations, namely: 1) when therapeutic margins are narrow, 2) when a previous AE has occurred, and 3) in cases that require continuity of treatment<sup>33</sup>. In such cases, the physician is both unable to protect his medical judgment, or to prevent automatic substitution from occurring.

## RECOMMENDATIONS OF THE PORTUGUESE SOCIETY OF ONCOLOGY ON THE USE OF BIOSIMILAR DRUGS IN THE TREATMENT OF CANCER

### 1) Drug selection based on clinical data

Physician drug selection and prescription is the corollary of a technical and scientific process that takes into account several variables, including not only those related to the drug and the disease, but also to the patient. Cost must not be the only factor in drug selection. In every case, oncologists should base their decision on drug efficacy, drug safety and cost-effectiveness data, whenever available. It is important to keep in mind that clinicians and patients should be well informed about the medicines, and willing to comply with additional monitoring requirements.

### 2) Prescription by brand name and traceability

To enhance the pharmacovigilance of biosimilars following their marketing authorization, with their AE tracking and reporting, it is strongly recommended that physicians prescribe all biologics by brand name, particularly if biosimilars have the same INN as their originators. This will avoid confounding different commercial brands of biologics, and prevent automatic or accidental substitution or switching by pharmacies. Whenever possible, batch number should also be recorded to allow clear identification of the biologic medicine. Unlike generic drugs, since the reference product and the biosimilar are manufactured differently, it is essential to know exactly which product a patient is receiving at a given moment.

The Portuguese Society of Oncology strongly recommends that each biosimilar is assigned a digital code print that

enables its traceability from manufacturing to patient administration. Traceability is crucial, and, therefore, proper recording of the name of the medicine on the patient file is advised, following the recommendations already stated on the product information literature.

### 3) Extrapolation

The clinical evaluation of biosimilar cancer mAbs should be performed in homogeneous patient populations, to minimize the effect of clinical confounders, so that the true safety and efficacy of the biosimilar is evaluable.

Oncologists should be involved in the clinical trial design to assure that the correct patient population is selected by the sponsor and that EMA requirements are met. The clinical evidence must be critically reviewed to evaluate whether it can be extrapolated to clinical indications other than those tested in the trials performed for drug approval.

A monitoring pharmacovigilance program should be set up for each biosimilar, in which the physician should assume the responsibility to monitor patients accordingly.

### 4) Interchangeability

If a patient is treated with a biosimilar with clinical benefit and the expected drug toxicity, switching to another biosimilar should be discouraged. The decision to switch to another biologic should be made on a case-by-case basis and safeguard measures should be taken to ensure that patients with a good clinical response are not switched to another medicine for non-clinical reasons. If switching of the biologic is done, patients should be adequately informed and proper registries performed.

For patients initiating treatment (naïve patients), the use of a biosimilar may be legitimate, provided the physician is consulted and the patient is properly informed.

Physicians and patients should be aware of the need to monitor the effects of biologics and biosimilars, and should be willing to report any eventual AEs. Patients starting a new biologic or biosimilar, or undergoing drug switching, should be adequately informed and monitored for efficacy and safety.

### 5) Multiple treatment switches

Outcomes in oncology take a long time to occur and ineffective therapies can have fatal consequences. Therefore, it is strongly discouraged that patients are submitted to multiple drug switches throughout the course of therapy. Multiple switches can produce unexpected risks to patients (e.g., immunogenicity) and can hamper identification of the relationship of AEs to a specific biologic. When a patient is stable, with clinical drug benefit and without unexpected toxicities, treatment with that biologic should be maintained and not switched.

### 6) Automatic substitution

The decision to prescribe a specific biologic derives from an individualized analysis by the prescribing physician, and hence any treatment switches should not be done without the involvement of the treating physician. Automatic substitution of biologics and biosimilars is unacceptable and should not be authorized. Also, there is an urgent need to implement a prescription system (digital or paper) that registers the prescriber's decision.

### 7) Transparency of labeling

Product literature, such as the Summary of Product Characteristics (SmPC), is a fundamental tool for oncologists, since all the information regarding a specific medicine is fully compiled and readily available. It should, therefore, be clearly stated that the medicine is a biosimilar. It should also be clear which information was obtained from clinical studies, which clinical studies were performed and which treatment indications were obtained through extrapolation, in order to help the patient's physician to choose the most appropriate medicine for each circumstance. It should be clearly stated which information was obtained for the biosimilar and for the reference product. Transparent and clear literature contributes to a safe and effective use of medicines.

### 8) Pharmacovigilance requirements and additional monitoring

Given the limited number of patients studied during the registration process of a biosimilar, and the low incidence of some AEs, special emphasis should be given to risk-management/pharmacovigilance, in order to detect potential safety signals. This can be achieved by collaborating with patient registries and clinical data monitoring systems established in several countries, and by recording safety information (including rare and serious AEs, and previously unreported safety signals that may have been observed) and immunogenicity data (since they may occur only in a small number of patients). For AEs caused by biologics/biosimilars, the brand name and batch number should be reported to unequivocally identify the suspected drug.

### 9) Registries and databases

A robust safety monitoring strategy must be implemented to protect patients and collect the long-term evidence required to provide oncologists and patients with the necessary assurances on safety and effectiveness. EMA recommends that all companies who hold the manufacturing authorization for biosimilars should participate in pharmacoepidemiological studies, including registries set up primarily to monitor the safety of the reference medicines. Ideally, a registry database should be implemented for all patients starting or switching to biosimilars, which should also include the AEs reported for the reference medicine.

## 10) Costs and tenders

While minimizing the cost of drugs is a societal imperative, patient care should be the undisputed primary concern of physicians. Therefore, although biosimilars have the potential to reduce drug costs in oncology, biosimilars must show evidence of similar patient benefit to the parental compound.

## 11) Multidisciplinary work and sharing of information

The introduction of new medicines, such as biosimilars, reinforces the need for a collaborative approach between caregivers, both at the hospital level and within the community. A good communication and sharing of information between clinical practice, pharmacy and hospitals is needed to ensure that all healthcare professionals are aware of the efficacy and toxicity of the different commercial brands of pharmaceutical products and that these data are rapidly forwarded to the prescribing clinician.

## 12) Increase knowledge and awareness on biologics and biosimilars

The healthcare system is complex, with many stakeholders making decisions that can ultimately impact on the clinical practice and safety of patients. All healthcare professionals would benefit from more information about biosimilars to optimize their use. The different stakeholders and health institutions, together with medical societies and patient organizations, should engage in a multidisciplinary approach, to promote meetings, exchange-forums and awareness-raising campaigns in order to increase knowledge about this issue and set up the conditions for the adequate use of biosimilars.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the contributions of Dr. Nuno Miranda, from IPO Lisboa and coordinator of the National Program for Oncologic Diseases; Dr. Armando Alcobia, Head of Pharmacy Department of Hospital Garcia de Orta; Prof. Doctor João Gonçalves, from the Research Institute for Medicines of Faculty of Pharmacy, University of Lisbon (iMed.Ulisboa); and Dr. José Aleixo, Medical Director at Pfizer, for this manuscript.

## Funding

Sponsorship for this manuscript was received by Roche Farmacêutica Química, Lda.

## Authorship

All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this manuscript, take responsibility for the integrity of the

work as a whole, and have given final approval to the version to be published.

## Medical writing, editorial, and other assistance

Medical writing and editorial assistance in the preparation of this manuscript was provided by Doctor Joana Cavaco Silva (jo.cvsilva@gmail.com).

## Disclosures

The authors declare the following competing interests: Gabriela Sousa received a speaker honorarium from AstraZeneca, Janssen, Sanofi and Roche, research grants from Pfizer, Roche, Astellas and Novartis, and participated in advisory boards from Pfizer, Roche, Janssen, Celgene, Pierre Fabre and Grünenthal. José Luís Passos Coelho received a speaker honorarium from Roche, Pfizer, Janssen, Celgene, Astellas, Novartis, AstraZeneca, Amgen and BMS, research grants from BMS, Amgen and Pfizer, and served in advisory boards from Roche, Pfizer, Janssen, Celgene, Astellas, Novartis, AstraZeneca, Amgen and BMS. Noémia Afonso received a speaker honorarium from Eisai, AstraZeneca and Celgene, research grants from Roche, Novartis, Pfizer and AstraZeneca, and served in advisory boards from Pfizer, Novartis, Celgene and PharmaMar; António Moreira received a speaker honorarium from Roche, research grants from Roche and Novartis, and served in advisory boards from Roche and Pierre Fabre. Deolinda Pereira received a speaker honorarium from Roche and Astellas, research grants from Roche, Janssen, Celgene, MSD, Amgen and PharmaMar, and served in advisory boards from Roche, Pfizer, Janssen and AstraZeneca; Hélder Mansinho received a speaker honorarium from Janssen, OM Pharma, Leo Pharma, Celgene, Lilly, Merck and Amgen, research grants from Celgene, Roche, Astellas, Merck, Janssen and Pfizer, and served in advisory boards from Roche, Pfizer, Servier, Astellas, Janssen, OM Pharma, Leo Pharma, Celgene, Lilly, BMS and Merck; Helena Gervásio served in advisory boards from AstraZeneca; Paulo Cortes received a speaker honorarium from Roche, BMS, MSD and Pierre Fabre, research grants from Roche, Amgen and AstraZeneca, and served in advisory boards from Roche, Pfizer, MSD and AstraZeneca.

## Compliance with ethics guidelines

This article is based on previously conducted studies, and does not involve any new studies of human or animal subjects performed by any of the authors.

## References

1. Revers L, Furczon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II: Subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? *Can Pharm J*. 2010;143:184–91.

2. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s (suppl; abstr 8004).
3. Esteva FJ. Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 3:4–9.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783–92.
5. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011;29:690–3.
6. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies–Non-clinical and Clinical Issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf) (15 Sept 2014, date last accessed).
7. European Medicines Agency Scientific Guidance Documents on Biosimilar Medicines. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true) (September 2015, date last accessed).
8. Carey K. Biosimilars encircle Rituxan, US debates innovator exclusivity. *Nat Biotechnol*. 2011;29:177–8.
9. European Medicines Agency. European public assessment reports: Inflectra. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human\\_med\\_001677](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677) (1 Nov 2013, date last accessed).
10. European Medicines Agency. European public assessment reports: Remsima. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (1 Nov 2013, date last accessed).
11. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Sci*. 2005;11:11–7.
12. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120:5111–7.
13. Kozlowski S, Swann P. Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58:707–22.
14. Thill M. New frontiers in oncology: biosimilar monoclonal antibodies for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15:331–8.
15. European Medicines Agency. Herceptin European Public Assessment Report. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf) (27 Oct 2014, date last accessed).
16. Pivrot X, Aulagner G, Blay JY, et al. Challenges in the implementation of trastuzumab biosimilars: an expert panel's recommendations. *Anticancer Drugs*. 2015;26:1009–16.
17. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. 2012;30:1186–90.
18. US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry on scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. <http://www.fda.gov> (15 Sept 2014, date last accessed).
19. European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128688.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf). (15 Sept 2014, date last accessed).
20. Cortés J, Curigliano G, Diéras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2014;144:233–9.
21. Jackisch C, Scappaticci FA, Heinzmann D, et al. Neoadjuvant breast cancer treatment as a sensitive setting for trastuzumab biosimilar development and extrapolation. *Future Oncol*. 2015;11:61–71.
22. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module X. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/04/WC500142282.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf) (15 Sept 2014, date last accessed).
23. Official Journal of the European Union. REGULATION (EU) No 1235/2010 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf) (15 Sept 2014, date last accessed).
24. Office of Regulatory Affairs B and GTD. INFLECTRA. 2015. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_inflectra\\_159493-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php) (15 Sept 2014, date last accessed).
25. Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol*. 2012;30:1179–85.
26. World Health Organization. WHO informal consultation on international nonproprietary names (INN) policy for biosimilar products. [http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN\\_Report.pdf](http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf) (19 Sept 2015, date last accessed).

- <sup>27</sup> The Association of the British Pharmaceutical Industry. ABPI position on biosimilar medicines. London, 2013. <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/ABPI%20biosimilars%20position%20paper.pdf> (10 jul 2015, date last accessed).
- <sup>28</sup> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Biosimilar products. Drug Safety Update, 1 February 2008. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/biosimilar-products> (21 Sept 2015, date last accessed).
- <sup>29</sup> Roche Registration Limited. MabThera (rituximab). 2013.
- <sup>30</sup> Roche Registration Limited. Avastin (bevacizumab). 2013.
- <sup>31</sup> Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation*. 2005;80:1633–5.
- <sup>32</sup> Drozd M, Szkulciecka-Dębek M, Baran-Lewandowska I. Biosimilar drugs – automatic substitution regulations review. Polish ISPOR chapter's Therapeutic Programs and Pharmaceutical Care (TPPC) task force report. *J Heal Policy Outcomes Res*. 2014;1:52–27.
- <sup>33</sup> INFARMED Gabinete Jurídico e Contencioso. Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_1/035-G2\\_DL\\_128\\_2013\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_1/035-G2_DL_128_2013_VF.pdf) (15 Sept 2014, date last accessed).

## Artigo de investigação original

**Autores:**

Joana Araújo Pereira  
Júlia Amorim

**Afiliação:**

Joana Araújo Pereira  
Mestrado Integrado em Medicina,  
Interna de Formação Específica de Obstetrícia/  
Ginecologia na Unidade Local de Saúde do  
Alto Minho, ULSAM, Viana do Castelo

**Júlia Amorim**

Licenciada em Medicina,  
Assistente Graduada de Medicina Interna,  
Serviço de Oncologia Médica do Hospital  
de Braga

**Instituição:**

Serviço de Oncologia Médica –  
Hospital de Braga

**Autor para correspondência:**

Joana Araújo Pereira  
Morada: Rua Óscar Dias Pereira, nº45, 5ºDt  
4710-081 Gualtar-Braga  
jmappc1991@gmail.com  
Telemóvel: 917078583

## Fatores preditivos de infeção associada a Cateter Venoso Central totalmente implantável em doentes com tumores sólidos

*Risk factors of catheter-related infections in patients with solid tumors*

### Resumo

**Introdução:** A infeção associada ao uso de cateter venoso central (CVC) é uma complicação frequente nos doentes oncológicos.

**Objetivos:** Estudo da taxa de incidência e fatores preditivos de Infeção associada ao cateter venoso central totalmente implantável em doentes com tumores sólidos.

**Metodologia:** Estudo observacional e retrospectivo utilizando dados socio-demográficos, características da doença oncológica e dados referentes ao CVC em doentes oncológicos.

**Resultados:** A taxa de incidência de infeção foi de 0,16 infeções/1000 dias de cateterização. A realização de radioterapia, a toma de corticoterapia e a cateterização no lado esquerdo foram alguns dos fatores preditivos encontrados.

**Conclusão:** Este estudo permitiu identificar alguns fatores preditivos de infeção que podem ser úteis na prática clínica.

**Palavras-chave:** Cateter Venoso Central; infeção associada ao Cateter Venoso Centra; fator de risco; tumores sólidos.

### Abstract

**Introduction:** Catheter-related infection is a frequent complication in oncologic patients.

**Objective:** Assess both incidence rate and risk factors catheter-related infection with implantable port catheter in patients with solid tumors.

**Methods:** Observational and retrospective study to evaluate the sociodemographic data, characteristics of oncological disease and implantable port CVC in oncologic patients.

**Results:** The incidence rate of catheter-related infections was 0.16 infections/1000 days of catheterization. Radiotherapy treatment, chronic intake of steroids and catheterization on the left side were some of the risk factors found.

**Conclusion:** This study has identified some risk factors of infection that may be useful in clinical practice.

**Keywords:** Central venous catheter; Central venous catheter related infection; Risk factor; Solid tumors.



## Introdução

Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são dispositivos intra-vasculares utilizados na prática clínica para administração de fluidoterapia, nutrição parentérica, fármacos, hemoderivados e para vigilância hemodinâmica<sup>1</sup>.

O CVC totalmente implantável está indicado se houver necessidade de acesso vascular intermitente ou de longa duração, permitindo reduzir o número de punções, contribuindo para melhorar a qualidade de vida do doente oncológico<sup>2-3</sup>.

O CVC totalmente implantável é um dispositivo invasivo que pode causar algumas complicações. As principais complicações tardias são o tromboembolismo, a infeção e o mau funcionamento do cateter. A taxa de incidência de infeção associada ao CVC totalmente implantável é inferior quando comparada com outros tipos de CVC<sup>3</sup>. A infeção associada a CVC totalmente implantável pode ser uma indicação para a sua remoção<sup>2</sup>.

A patogénese da infeção associada ao cateter venoso central (IACVC) é multifatorial e complexa. As principais fontes de contaminação são as mãos do profissional, a microflora da pele dos doentes, a contaminação da ponta do cateter durante a sua colocação, a colonização das conexões do cateter, fluidos contaminados e a via hematogénea<sup>3</sup>.

Os dados epidemiológicos referentes a IACVC totalmente implantável em doentes oncológicos são escassos. Dados da Sociedade Americana de Oncologia estimam uma média de 0,2 infeções de cateter por mil dias de cateterização nos cateteres totalmente implantáveis<sup>2</sup>. Dados portugueses indicam que os serviços de Hemato-Oncologia são os terceiros com maior taxa de infeção nosocomial e cerca de 20% das infeções estão associadas à presença de CVC<sup>4</sup>. A taxa de IACVC do Serviço de Oncologia Médica do Hospital de Braga (HB), dados publicados no antigo Hospital de S. Marcos<sup>5</sup>, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001, apontam para uma taxa de 13,3% de IACVC em doentes oncológicos.

Quanto à etiologia da IACVC, os micro-organismos mais frequentemente isolados em cultura de CVC são os *Staphylococci coagulase* negativos, *Staphylococcus aureus* e várias espécies de *Candida*<sup>2</sup>. As IACVC devem ser tratadas com antibioterapia apropriada. A remoção do CVC é geralmente necessária se houver contaminação de elementos do CVC ou na ausência de resposta clínica após 48-72h do início de um tratamento bem instituído<sup>2</sup>.

A mortalidade atribuída à IACVC permanece incerta, mas alguns estudos apontam para um intervalo de 4% a 20% de mortes<sup>1</sup>.

Os objetivos do presente estudo são o cálculo da taxa de incidência de IACVC e a sua caracterização em doentes com tumores sólidos do Serviço de Oncologia Médica do HB e estudo dos fatores preditivos de IACVC.

## Metodologia

Para cumprir os objetivos propostos, realizamos um estudo observacional, retrospectivo com componente descritiva e analítica. Utilizamos uma amostra de conveniência.

Para caracterização e estudo da taxa de incidência de IACVC, selecionamos os doentes com tumores sólidos que colocaram CVC totalmente implantável no ano de 2012.

Para o estudo de fatores preditivos, incluímos na amostra todas as infeções reportadas entre maio de 2011 e maio de 2014. Comparamos este grupo de doentes com um grupo controlo de 74 doentes selecionados aleatoriamente na amostra de doentes estudados sem IACVC que colocaram CVC no ano de 2012.

Incluímos no estudo variáveis que permitem caracterizar o doente: idade, sexo, profissão, utilizando a classificação presente na Escala de *Graffar*, IMC, Consumo de álcool e tabaco, Escala de Performance ECOG e Índice de Comorbilidade de *Charlson*, presença de comorbilidades (Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), Hipertensão Arterial (HTA) Dislipidemia, Patologia cardíaca, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e depressão) e consumo crónico de corticosteroides. Assim como variáveis relacionadas com a doença oncológica: tipo de tumor, estadiamento, tipo de tratamento, realização de quimioterapia com toxicidade hematológica, duração de perfusão da quimioterapia, necessidade de interrupção da quimioterapia e realização de radioterapia.

Analisamos a realização de profilaxia antibiótica na colocação de CVC, tempo total de cateterização, necessidade de remoção, presença de infeção, micro-organismo isolado, sinais e sintomas associados a IACVC, marcadores de IACVC e duração do tratamento antibiótico quando realizado.

Para a análise de dados foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 para o Windows, distribuído pela IBM<sup>TM</sup>. Para o estudo analítico para variáveis quantitativas utilizou-se o Teste t-student (*t*) para amostras independentes com distribuição normal e o teste Mann-Whitney U (*U*) quando a variável não obedecia a esta premissa. Utilizou-se ainda este teste para variáveis qualitativas ordinais. As variáveis qualitativas foram analisadas recorrendo-se ao teste Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ); sempre que possível, foi utilizado o valor de Qui-Quadrado de Pearson; quando não foram satisfeitos os seus pressupostos, utilizou-se o Teste Exato de Fisher. Para a criação de um modelo preditor de IACVC, utilizou-se a Regressão Logística Binária e a Curva de ROC. Em todas as análises foi adotado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

Para a realização do presente estudo foi obtido parecer positivo da Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde e da Comissão de Ética para a Saúde do HB. Todos os princípios de confidencialidade de dados foram cumpridos.

## Resultados

Analisamos os processos clínicos de 236 doentes com idade média de 59,6 anos (DP = 11,8); destes, 135 doentes (42,8%) são do sexo masculino e 101 (57,2%) do sexo feminino. Da avaliação da profissão dos doentes, destaca-se que 80,8% ( $n = 126$ ) da amostra representam profissões por conta de outrem, sem especialização ou graus académicos elevados.

Ao nível de performance, os doentes apresentam-se maioritariamente (77,0%,  $n = 194$ ) nos estádios 0 e 1 da Escala de Performance *ECOG*, representando doentes ativos e independentes para atividades da vida diária. Na Classificação de Comorbilidades de Charlson, 46,0% ( $n = 108$ ) dos doentes encontram-se na categoria [4;5], demonstrando ter outras comorbilidades ou idade avançada além da sua doença oncológica. Da avaliação de comorbilidades dos doentes, 44,1% ( $n = 104$ ) da amostra têm pelo menos uma comorbilidade, destacando-se que 31,0% dos doentes tem HTA ( $n = 78$ ), 17,5% ( $n = 44$ ) têm dislipidemia e 13,1%, ( $n = 31$ ) têm DM2. Referente aos estilos de vida, de referir apenas que 9,1% ( $n = 23$ ) dos doentes são fumadores e 7,5% ( $n = 19$ ) têm um consumo excessivo de álcool segundo os dados descritos no respetivo processo clínico. Quanto ao tipo de tumor, 66,7% ( $n = 168$ ) da amostra têm um tumor do trato gastrointestinal e 17,9% ( $n = 45$ ) têm um tumor da mama. Da amostra, 50,4% ( $n = 127$ ) dos doentes têm tumores localmente avançados e 23,0% ( $n = 58$ ) têm metástases tumorais, sendo que apenas 20,6% ( $n = 48$ ) dos doentes têm doença em estádios precoces. Todos os doentes se encontravam a realizar quimioterapia, sendo que 11,5% ( $n = 29$ ) realizaram esquemas de 0 a 3 horas de perfusão, apenas 1,2% ( $n = 3$ ) realizou esquemas de 3 a 6 horas e 79,0% ( $n = 199$ ) realizaram esquema igual ou superior a 6 horas. Dos doentes estudados, 25,5% ( $n = 59$ ) realizaram tratamentos de radioterapia e 15,5% ( $n = 39$ ) dos doentes estavam medicados com corticoides. Nos procedimentos inerentes à colocação de CVC, realizou-se profilaxia antibiótica em 49,6% ( $n = 125$ ) dos doentes. A veia subclávia foi utilizada em 151 doentes (70%) e a veia jugular interna em 66 doentes (30%). A colocação de CVC no lado direito verificou-se em 74,6% ( $n = 188$ ) dos doentes. O tempo médio de cateterização foi de 497,3 dias (DP = 257,2 dias), com um tempo mínimo de cateterização de 6 dias e máximo de 873 dias. Apenas 18 CVC (7,6%) foram retirados, todos por complicações tardias. No ano de 2012, foram colocados 236 CVC, sob controlo ecológico, em doentes com tumores sólidos. Tendo sido reportadas 14 IACVC, perfazendo uma taxa de incidência de 5,93% e uma taxa de 0,16 infeções por mil dias de cateterização.

No período de maio de 2011 a maio de 2014, foram consideradas 27 IACVC. A média de idade dos pacientes com infeção é de 54,3 anos (DP = 10,8). Com uma distribuição por género de 29,6% ( $n = 8$ ) dos doentes do sexo masculino e 70,4% ( $n = 19$ ) do sexo feminino. De destacar uma baixa incidência de comorbilidades na amostra, destacando-se apenas que 33,3% ( $n = 9$ ) apresenta um índice de Comorbilidades de Charlson  $\geq 8$ . Neste grupo, quinze doentes (55,6%) têm um tumor do trato gastrointestinal e 10 doentes (37,0%) têm um tumor da mama. O tempo médio de cateterização foi de 365,7 dias (DP = 497,5 dias). Na amostra em estudo, 66,7% ( $n = 18$ ) dos doentes tiveram IACVC com bacteriemia e 33,3% ( $n = 9$ ) infeção local, não havendo nenhum caso reportado de colonização de cateter sem sinais clínicos. O agente microbiano mais vezes isolado em cultura foi a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* e os doentes apresentaram, na maioria das vezes, sinais locais associados ao CVC e febre, com subida da Proteína C reativa (PCR) e neutrofilia. A idade média dos pacientes

em estudo mostrou diferenças estatisticamente significativas, com uma magnitude de efeito elevada, sendo a idade média do grupo dos indivíduos com infeção de 54,3 anos (DP = 10,8) e de 61,3 anos em indivíduos sem infeção (DP = 11,3). Quanto ao género, 14,3% ( $n = 8$ ) dos doentes do sexo masculino tiveram IACVC enquanto no sexo feminino se registou IACVC em 42,2% ( $n = 19$ ) dos doentes; esta diferença foi estatisticamente significativa, com magnitude de efeito moderada, estando o sexo feminino associado a maior risco de IACVC. As variáveis relacionadas com a caracterização dos doentes não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Quer a presença de pelo menos uma comorbilidade ou estudo específico de cada comorbilidade não foram estatisticamente significativas. O tumor da mama ( $n = 101$ ,  $\chi^2(1) = 6,89$ ,  $p = 0,013$ ,  $\phi = 0,26$ ) e o tumor do trato gastrointestinal ( $n = 101$ ,  $\chi^2(1) = 7,67$ ,  $p = 0,009$ ,  $\phi = 0,28$ ), quando analisados individualmente, mostraram diferenças estatisticamente significativas, sendo que o tumor da mama apresenta um *Odd Ratio* (OR) superior ao tumor do trato gastrointestinal para risco de contrair IACVC. O estadiamento da doença e o tipo de tratamento instituído não mostraram diferenças estatisticamente significativas. No entanto, o tempo de perfusão da quimioterapia mostrou diferenças estatisticamente significativas, com efeito de magnitude moderado, sendo que a realização de esquemas de perfusão inferiores a 6 horas mostrou maior risco de IACVC do que esquemas superiores a 6 horas. A realização de quimioterapia com toxicidade hematológica e o impacto da quimioterapia nos doentes, ou seja, a necessidade de suspender ou não o tratamento, não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Os doentes com IACVC que realizaram radioterapia apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados com os doentes sem IACVC, com efeito de magnitude moderado. Também o uso crónico de corticoterapia mostrou diferenças estatisticamente significativas, com efeito de magnitude moderado, sendo que doentes que tomavam corticoides apresentaram maior risco de ter IACVC. A utilização da veia subclávia ou veia jugular interna para colocação do CVC não mostrou diferenças estatisticamente significativas, assim como o local de manipulação do CVC. O lado de colocação do CVC mostrou diferenças estatisticamente significativas, com efeito de magnitude moderado, sendo o lado esquerdo mais associado a IACVC. A realização de profilaxia antibiótica na colocação de CVC e IACVC mostrou diferenças estatisticamente significativas, com efeito de magnitude moderado. Os doentes que realizaram profilaxia antibiótica apresentaram maior risco de IACVC. Variáveis estatisticamente significativas apresentadas na **Tabela 1**. Com as variáveis estatisticamente significativas criou-se um modelo de regressão logística binário, estatisticamente significativo ( $n = 101$ ,  $\chi^2(7) = 32,2$ ,  $p < 0,001$ ), com uma taxa de classificação correta de 80,9% dos casos de doença, com uma especificidade de 80% e uma sensibilidade de 81,3%. O modelo apresenta um valor preditivo positivo de 0,625 e um valor preditivo negativo de 0,912. As variáveis estatisticamente significativas foram a realização de radioterapia, a toma de corticoides cronicamente e a utilização do lado esquerdo para cateterização (ver **Tabela 2**).

**Tabela 1. Descrição da análise estatística das variáveis estudadas relacionadas com características do doente, respetiva doença oncológica e colocação de CVC que foram estatisticamente significativas no estudo de fatores preditivos de infeção associada ao CVC.**

Variável	Categoria	n	Teste estatístico	valor de p	ES
Idade	-	101	t(99) = 2,79	p = 0,006*	d = 0,63
Género	-	101	$\chi^2(1) = 9,94$	p = 0,002*	$\Phi = 0,31$
Tipo de Tumor	Tumor trato gastrointestinal**	101	$\chi^2(2) = 7,88$	p = 0,023*	$\phi C = 0,28$
	Tumor mama**				
	Outro tipo de tumor				
Tempo de perfusão	[0;6] horas	99	$\chi^2(1) = 20,85$	p < 0,001*	$\Phi = 0,46$
	≥ 6 horas				
Radioterapia	-	99	$\chi^2(1) = 6,38$	p = 0,012*	$\Phi = 0,25$
Corticoterapia crónica	-	99	$\chi^2(1) = 3,97$	p = 0,046*	$\Phi = 0,20$
Profilaxia Antibiótica	-	100	$\chi^2(1) = 6,79$	p = 0,009*	$\Phi = 0,26$
Lado de cateterização	-	91	F	p <sub>(Fisher)</sub> = 0,004*	$\Phi = 0,32$
Tempo de cateterização	-	100	U = 482,00	p < 0,001*	r = 0,38

\* Diferenças estatisticamente significativas para p < 0,05

\*\* Categorias com valores de resíduos inferiores a -1,96 e superiores a 1,96

**Tabela 2. Modelo de regressão logística para fatores preditivos de infeção associada ao CVC.**

Variável	B	DP	Wald	p	OR	Intervalo de Confiança 95%	
						Inferior	Superior
Sexo	1,299	0,758	2,937	p = 0,087	3,667	0,830	16,213
Radioterapia	1,848	0,751	6,049	p = 0,014*	6,345	1,455	27,666
Corticoide	1,618	0,762	4,506	p = 0,034*	5,044	1,132	22,476
Lado do CVC	2,047	0,953	4,616	p = 0,032*	7,743	1,197	50,091
Profilaxia Antibiótica	0,049	0,721	0,005	p = 0,946	1,050	0,256	4,314
Tumor mama	-0,757	0,995	0,578	p = 0,447	0,469	0,067	3,301
Tempo de cateterização	-0,002	0,001	3,231	p = 0,072	0,998	0,996	1,000
Constante	-1,967	0,771	6,504	p = 0,11	0,140		

\* Diferenças estatisticamente significativas para p < 0,05

Sensibilidade de 80,0% e especificidade de 81,3%

R2 de Nelgerkeke = 0,44

Teste de Holmer e Lameshow com  $X^2(8) = 7,72$ , p = 0,46.

## Discussão

Neste estudo verificamos uma taxa de incidência de IACVC de 5,93% e uma taxa de 0,16 infeções por mil dias de cateterização para doentes com tumores sólidos. A Sociedade Americana de Oncologia aponta para uma taxa de infeção de 0,2 infeções por mil dias de cateter, valores aproximados aos reportados neste estudo. Uma análise prospetiva realizada com 500 doentes, no *Hospital do Câncer*, São Paulo, Brasil,

(2014)<sup>6</sup>, aponta para uma taxa de incidência de IACVC de 8,2%, com uma taxa de 0,23 IACVC por mil dias de cateterização; este estudo foi realizado em doentes com patologia hemato-oncológica, o que pode explicar as taxas superiores de IACVC em relação ao presente estudo. A escassez de dados portugueses não permite uma correta comparação, sendo que dados da Direção Geral da Saúde, apontam para uma taxa de 3,3 cateteres infetados por mil dias de cateterização, não especificando o tipo de cateter, serviço ou patologia<sup>7</sup>.

Em relação a epidemiologia da IACVC, a *Pseudomonas Aeruginosa* e o *Staphylococcus Epidermidis* foram os micro-organismos mais frequentemente isolados. Na literatura está descrita a alta prevalência de IACVC por *Staphylococcus coagulase negativo* pela sua capacidade de criação de biofilmes. A *Pseudomonas aeruginosa* é também uma frequente fonte de contaminação de dispositivos médicos, causa de infeções oportunistas em doentes imunodeprimidos, como são a maioria dos doentes oncológicos<sup>2</sup>.

No estudo dos fatores preditivos de IACVC, é de destacar que a idade média do grupo com IACVC foi inferior à média de idades dos doentes sem IACVC, sendo esta diferença estatisticamente significativa, com efeito de magnitude elevado. É consensual em toda a literatura que as infeções estão mais associadas aos extremos de idade<sup>8</sup>, no entanto, Samaras et al (2008) mostraram no seu estudo que pacientes mais jovens tinham maior risco de IACVC<sup>9</sup>, coincidindo com os dados reportados neste estudo. O género dos doentes, também mostrou diferenças, sendo o sexo feminino mais associado à IACVC, com uma magnitude de efeito moderado, o que não está de acordo com o estudo de Ching-Chuan et al (2009)<sup>8</sup>, em que o sexo masculino apresentou maior risco de complicações tardias. Como não foi estudado especificamente para IACVC, este predomínio do sexo masculino pode ser explicado por outras complicações tardias como a trombose do CVC.

As variáveis estudadas relacionadas com a caracterização dos doentes, e respetivas comorbilidades, não mostraram diferenças estatisticamente significativas, no entanto, não se pode excluir a hipótese que as condições avaliadas não tenham impacto no risco de IACVC. A literatura é escassa em relação a este tema, havendo referência a doentes com tumores digestivos, que apresentaram como fator de risco para IACVC pontuações altas na Escala de Performance de ECOG<sup>10</sup>. A falta de informação no processo clínico sobre as condições socio-demográficas e comorbilidades dos doentes poderá ter contribuído para a obtenção destes resultados. O valor limitado da amostra também poderá explicar alguns destes resultados.

O tipo de tumor dos doentes com IACVC mostrou significância estatística, com uma associação moderada, sendo os tumores do trato gastrointestinal e da mama os que conferem maior risco de IACVC. Na literatura está apenas descrito um maior risco de IACVC nos doentes com tumores hematológicos quando comparados com doentes com tumores sólidos<sup>9</sup>, não existindo distinção entre estes. A alta prevalência na amostra de doentes com tumores do trato gastrointestinal e da mama estará na génese destes resultados, já que é neste tipo de tumor que mais se utiliza o CVC.

O tempo de perfusão da quimioterapia mostrou maior risco para IACVC quando realizados esquemas de perfusão inferiores a 6 horas, ou seja, quanto menor o tempo de perfusão, maior o risco de IACVC, com uma magnitude de efeito moderada. Como se trata de uma variável pouco estudada, seria necessário criar intervalos de tempo de perfusão mais específicos e analisar uma amostra superior para comparar se o tempo de perfusão da quimioterapia tem realmente impacto

nos doentes. A realização de quimioterapia com maior toxicidade hematológica não mostrou diferenças estatisticamente significativas, sendo que os doentes que realizaram este tipo de quimioterapia não apresentaram maior risco de IACVC. Estes dados estão em desacordo com a premissa de que a quimioterapia imunossupressora coloca o doente em maior risco infeccioso. A doença oncológica é um estado imunossupressor independentemente da quimioterapia realizada, existindo neste ponto vários fatores que confundem.

Os doentes que realizaram radioterapia previamente à colocação de CVC apresentam risco superior de ter IACVC, com um efeito de magnitude moderado. Não existem na literatura estudos que abordem a radioterapia como fator preditivo de IACVC, mas uma explicação plausível para este dado será uma possível toxicidade medular causada pela realização de radioterapia<sup>11</sup>, ou também, por uma fragilidade dos tecidos causada pela radioterapia, por exemplo, no tumor da mama ou da cabeça e pescoço.

A toma crónica de corticoterapia mostrou associação moderada com o risco de IACVC, este é um dos temas menos controversos associado à IACVC, estando bem descrita esta associação, tendo em conta o efeito imunossupressor dos corticoides<sup>12</sup>.

O presente estudo não mostrou diferenças no risco de IACVC utilizando a veia subclávia ou a veia jugular interna, o que é corroborado pelas *guidelines* da Sociedade Americana de Oncologia<sup>2</sup>, que para CVC totalmente implantáveis apenas aconselha não utilizar a veia femoral por estar associada a uma taxa de IACVC superior. Em relação ao lado de cateterização, o lado esquerdo mostrou maior risco de IACVC, com uma magnitude de efeito moderada. Na literatura não existe evidência de benefício entre cada um dos lados<sup>2</sup>, no entanto, devido ao número diminuto de CVC colocados à esquerda no HB, mas um número elevado de IACVC, seria interessante estudar as possíveis causas deste achado. A profilaxia antibiótica na colocação de CVC não está recomendada, não havendo evidências do seu benefício<sup>2</sup>. Os doentes do HB que realizaram profilaxia antibiótica tiveram mais IACVC do que os doentes que não realizaram profilaxia, com um efeito de associação moderado, o que corrobora o descrito nas *guidelines*.

O tempo médio de cateterização mostrou significância estatística para risco de IACVC, com um efeito de magnitude elevado, sendo que os doentes com IACVC tiveram tempo de cateterização inferior ao grupo de doentes sem IACVC. Estudos mostram que maiores tempos de cateterização aumentam o risco de IACVC, no entanto, dados do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge<sup>3</sup> mostram que o risco diário de infeção é constante, não havendo benefício em substituição do CVC sem indicação clínica, como já foi defendido no passado.

O modelo preditor de IACVC construído apresenta variáveis que podem explicar corretamente 80,9% dos casos de IACVC. A realização de radioterapia, a toma de corticoterapia crónica e utilização do lado esquerdo na cateterização mostraram significância estatística e *Odd Ratios* superiores a um, sendo

que estes doentes têm maior probabilidade de contrair uma IACVC.

Os resultados obtidos, apesar de relevantes, deverão ser analisados com precaução, tendo em conta o número da amostra e a controvérsia do tema em estudo e a especificidade de estudar doentes oncológicos com tumores sólidos com um tipo específico de CVC.

## Conclusão

A caracterização dos fatores preditivos de IAVC não é um estudo simples, na área da Oncologia são múltiplos os fatores a que pode ser atribuída a responsabilidade de IACVC, tornando-se difícil uma conclusão objetiva. A idade dos doentes, o sexo, o tipo de tumor, o tempo de perfusão de quimioterapia, a realização de radioterapia, a toma de corticoterapia crónica, a realização de profilaxia antibiótica, o lado utilizado na cateterização e o tempo de cateterização mostraram associação com a IACVC.

O modelo preditor construído mostrou que a realização de radioterapia, a toma crónica de corticoides e a utilização do lado esquerdo na cateterização são fatores preditivos de IACVC.

Este estudo permitiu identificar alguns fatores hipotéticos preditivos de IACVC e fornecer informação sobre um assunto pouco abordado no Serviço de Oncologia Médica do HB. Vem ainda reforçar a necessidade de novos estudos, para que no futuro se possam estabelecer critérios bem definidos de risco de IACVC e que se possa adequar a prevenção de infeção consoante as características do doente, permitindo reduzir a morbilidade e mortalidade nestes doentes.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Maria Adelaide Pimenta Alves e ao Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRS) do Hospital de Braga e ao Dr. Pedro Kock e Dr.<sup>a</sup> Virgínia Soares pela disponibilização de dados referentes à colocação de cateteres venosos centrais no Hospital de S. Marcos.

## Referências

1. Resende da Silva AJ, Dias Oliveira FM, Pereira Ramos ME. Infecção associada ao Cateter Venoso Central: Revisão da Literatura. *Revista Referência*. 2009;II(11):125-34.
2. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1357-70.
3. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Recomendações para prevenção da infeção associada aos dispositivos intravasculares. Programa Nacional de Controlo de Infeção. Lisboa: Ministério da Saúde; 2006.
4. Pina E, Silva MG, Silva EG, Uva AS. Infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde: infeções da corrente sanguínea (septicemia). *Rev Port Saud Pub*. 2009;28(1):19-30.
5. Amorim J, Koch P, Soares V, Vilaça F. Long term central venous catheters: Activity practiced from January of 2000 to December of 2001. Braga: Hospital de San Marcos; 2002.
6. Wolosker N, Yazbek G, Nishinari K, et al. Totally implantable venous catheters for chemotherapy. Experience in 500 patients. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(4):147-51.
7. Direção Geral da Saúde, Ministério da Saúde. Vigilância epidemiológica das infeções nosocomiais da corrente sanguínea. Programa Nacional da Prevenção e Controlo das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde. Lisboa; 2010.
8. Hsieh CC, Weng HH, Huang WS, et al. Analysis of risk factors for central venous port failure in cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4709-14.
9. Samaras P, Dold S, Braun J, et al. Infectious port complications are more frequent in younger patients with hematologic malignancies than in solid tumor patients. *Oncology*. 2008;74(3-4):237-44.
10. Touré A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, et al. Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2012;40(10):935-9.
11. Verdú-Rotellar JM, Algara López M, Foro Arnalot P, Domínguez Tarragona M, Blanch Mon A. Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam*. 2002;12(7): 426-35.
12. Chen IC, Hsu C, Chen YC, et al. Predictors of bloodstream infection associated with permanently implantable venous port in solid cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24(2):463-8.

## Caso Clínico

### **Autores:**

Catarina Duarte, Luisa Vasconcelos,  
Beatriz Nunes, Vera Mendonça,  
Marília Jorge

### **Afiliação:**

Serviço de Radioterapia.  
Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

### **Instituição:**

Centro Hospitalar de Lisboa Norte,  
Hospital de Santa Maria, Serviço  
de Radioterapia, Lisboa, Portugal

### **Financiamento:**

Não houve financiamento para este trabalho.

### **Conflitos de interesses:**

Não existem conflitos de interesses

### **Autor para correspondência:**

Catarina Duarte  
Praceta Dra. Adelaide Coutinho n.º 6 1.º Esq.  
2800-002 Almada, Portugal  
Telemóvel: +351 969 312 274  
Email: anacatarinaduarte@hotmail.com

## Carcinoma metaplásico da mama: relato de cinco casos

*Metaplastic breast carcinoma: report of five cases*

### **Resumo**

**Objetivos:** Relatar cinco casos clínicos de carcinoma metaplásico da mama (CMM).

**Métodos:** Revisão retrospectiva dos dados clínicos.

**Resultados:** Quatro doentes em estadio IIA, uma (envolvimento bilateral) em estadio IIA e IIIB; mediana de idades de 50 anos. Três doentes submetidas a cirurgia conservadora, duas a mastectomia. Quimioterapia adjuvante em quatro doentes e neo-adjuvante em duas. Todas realizaram radioterapia adjuvante. Aos 28 meses de *follow-up* três doentes sem recidiva local ou à distância e duas sofreram recidiva local e à distância tendo falecido 2 e 24 meses pós radioterapia. As doentes que apresentaram recidiva local eram mastectomizadas, ambas receberam tratamento com feixes de fótons de 6MV, uma delas também com um *boost* de electrões de 9MeV na cicatriz.

**Conclusões:** O CMM tem uma apresentação clínica semelhante ao carcinoma de mama típico, o seu comportamento localmente agressivo pode sugerir tratar-se de um tumor de tipo sarcomatoide o que explicaria a quimio-resistência na maioria dos casos. Dado tratar-se apenas de 2 casos é difícil concluir que a causa directa da recidiva local nas duas doentes mastectomizadas tenha sido uma dose insuficiente na pele.

**Palavras-chave:** carcinoma metaplásico da mama; cancro de mama; radioterapia.

### **Abstract**

**Aim:** Report five cases of metaplastic breast carcinoma (MBC).

**Methods:** Retrospective review of data.

**Results:** Disease in four patients was classed as IIA disease and as IIA and IIIB in one patient with bilateral involvement. Median age is 50 years. Three patients were treated with conservative surgery and two with mastectomy. Four patients received adjuvant chemotherapy and two received neo-adjuvant chemotherapy. All patients received adjuvant radiotherapy. At 28 months of follow-up, three patients had no local/distant recurrence, two patients had local and distant recurrence and died, 2 and 24 months after radiotherapy.

**Conclusions:** MBC presents clinically as typical breast cancer. This locally aggressive behavior may suggest a sarcomatoid type explaining the chemoresistance.

**Keywords:** Metaplastic breast cancer; breast cancer; radiotherapy.

## Introduction

Metaplastic breast cancer (MBC) is a rare subtype of breast cancer, which represents 0.25%-1% of breast cancers diagnosed annually<sup>1</sup> and was first defined by Huvos et al in 1973<sup>2</sup>. MBC is a heterogeneous group of neoplasms characterized by a combination of two or more cellular types, usually a mixture of epithelial and mesenchymal cells. The World Health Organization (WHO) has classified MBC into pure epithelial-type and mixed epithelial and mesenchymal type<sup>3</sup>.

MBC differs from typical adenocarcinoma in a number of pathologic and clinical variables such as larger tumor size, less lymph node involvement and hormone and HER2 receptor positivity rates are usually lower.

It has been reported that the risk of tumor recurrence of MBC is higher than in typical breast cancer<sup>4</sup>. Compared to patients with invasive ductal carcinoma (IDC), those with MBC have worse outcomes with 5-year survival rates ranging from 49% to 68%<sup>5-7</sup>.

Research on this disease process has been limited due to its rarity; a few clinical data are available in the literature regarding prognosis, the best treatment modalities and outcomes.

The optimal treatment strategies for MBC are unknown. Despite growing evidence that MBC is a distinct entity<sup>1</sup> it has been managed in the same way as IDC. Data information regarding the role of adjuvant radiation therapy (RT) for the treatment of MBC are sparse in the literature<sup>8</sup>.

This study characterizes the clinical management of five patients with primary MBC treated in our department describing patient characteristics, treatment modalities and outcomes.

## Case reports

Between March 2010 and March 2012, five female patients with MBC were admitted to our department. Patient's demographic data, tumor pathological characteristics, axillary lymph node involvement, metastatic sites, treatment schedules and survival data were evaluated retrospectively using the medical records of patients.

A literature search using PUBMED was performed to identify previously reported incidence, features and patient series.

The median age of the five female patients at presentation was 50 years (range 39–70). Two were premenopausal (Table 1), and one had bilateral involvement. The most frequent pre-

sentation was a unilateral palpable node (4 patients). One patient presented with nipple discharge and one was asymptomatic. The median tumor size was 2.6 cm (range 2.2–4.0 cm). Four patients were classed as IIA disease and the patient with bilateral involvement was classed as IIA and IIIB. Histopathological subtypes were classified in one patient as squamous, one as adenosquamous, two as chondroid metaplasia and one as carcinosarcoma.

**Table 1. Patient characteristics.**

No. of patients	5
Median age, years (range)	50 (39-69)
Menopausal status	Pre: 2
	Post: 3

Pre = premenopausal; Post = postmenopausal.

Conservative surgery with sentinel node biopsy was offered in three patients. Two patients had modified radical mastectomy, one with bilateral surgery. Only one patient had positive nodes. Four patients received adjuvant chemotherapy. The regimens used were anthracyclines and taxanes. The two patients treated with mastectomy received induction chemotherapy with anthracyclines, taxanes and capecitabine. One patient received letrozole in adjuvant setting. Adjuvant RT was given to all patients with 3D conformal external beams using 6 MV photons and 9 MeV electrons in the chest wall in one of the patients to boost irradiation. These specific energies were chosen based on the best dose distribution considering the anatomical characteristics of the patients. Radiotherapy doses ranged from 50-70 Gy. Three patients receiving conservative surgery had 50 Gy/25 fractions to whole breast and a boost irradiation of 10-20 Gy/5-10 fractions. Two patients who had mastectomy were treated with a total dose of 50 Gy/25 fractions to the chest wall. One of them received a boost of 10 Gy/5 fractions at the scar and the other patient had concomitant loco-regional nodal irradiation with 50 Gy/25 fractions.

Three patients (60%) treated with conservative surgery had no local or distant recurrence and are alive. Two (40%) patients treated with mastectomy had local and distant recurrence. The patient with bilateral involvement developed cutaneous nodules on the chest wall, both sides, during RT and died from sepsis 10 months after recurrence. The other patient who had mastectomy suffered local progression with subcutaneous metastasis 2 months after adjuvant treatment and died 24 months after RT with bone and lung metastasis. Table 2 summarizes all patient data.

Table 2. Clinical, histologic and therapeutic characteristics of patients.

Pt	Age	Stage	T. size (cm)	Histology	ER /PR	HER2	Surgery	Neo-adj CT	Adj CT	RT (total dose)	Recurrence site	Follow-up (months)	Last status
1	39	T2NOMO	2.7	Squamous	-/-	-	Conservative	-	4 AC + 3 DTX	70 Gy	-	27	Alive, no recurrence
2	69	T2NO/ T4dN1M0	2.5 + 3.5	Adenosquamous	+/-	+	Radical	2 (DTX + Cap) 2 (PTX + AC) + trz	12 (cis + vin)	50 Gy	Local	10	Death
3	59	T2NO	2.4	Chondroid metaplasia	-/-	-	Conservative	-	4 AC + 4 DTX	60 Gy	-	28	Alive, no recurrence
4	50	T2NOMO	2.2	Carcinosarcoma	-/-	-	Conservative	-	4 AC + A DTX	70 Gy	-	50	Alive, no recurrence
5	39	T2NOMO	4	Chondroid metaplasia	-/-	-	Radical	4 AC + 4 PTX	-	60 Gy	Skin, bone and lung	24	Death

AC = adriamycin and cyclophosphamide; Adj = adjuvant; Cap = capecitabine; Cis = cisplatin; CT = chemotherapy; DTX = docetaxel; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; PTX = paclitaxel; RT = radiotherapy; T = tumor; Vin = vinorelbine; trz = trastuzumab.

## Discussion

MBC is a rare and heterogeneous disease with presentation similar to typical breast carcinoma; however, with a poorer outcome.

Of the 957 new patients with breast cancer seen in our institution over a two-year period, six (0.63%) had MBC. This incidence is similar to that reported previously.

In our series, the median age was 50 years, which conforms with the data available in the literature<sup>4, 9-11</sup>.

There is little information about MBC in men all the literature has been limited to case reports<sup>12</sup>. In our study, all patients were female.

MBC tumor size is usually greater than in classic breast carcinoma, hormone receptors are negative and there is a lower incidence of axillary node disease. MBC is often classified as a variant of triple-negative breast cancer despite its heterogeneity, but it has been demonstrated to confer a poorer prognosis than with triple-negative cancers of invasive ductal histology<sup>13</sup>.

In our series, the median tumor size was 2.6 cm, which is slightly smaller than the median tumor size reported in most series<sup>4,14,15</sup> and there was only one patient with positive estrogen receptors and node involvement.

There are no standard guidelines for the treatment of MBC, mastectomy being used more commonly than breast-conserving surgery<sup>16</sup>, and considering the large median size of these tumors it may be the best approach. In our study, two patients had mastectomy and three patients had conservative surgery due to smaller tumor sizes.

Data regarding adjuvant chemotherapy are not robust<sup>16</sup>. However, poor responses to conventional chemotherapy in the metastatic setting<sup>4,16</sup> and increasing understanding of

the molecular mechanisms underlying this disease suggests that inhibitors of the EGFR, P13K-Akt, and MAPK pathways should be explored in clinical trials<sup>16</sup>.

The two patients who received neo-adjuvant chemotherapy had a weak response to treatment; one of these patients had both neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy and developed local recurrence during RT.

Information regarding the role of adjuvant RT for the treatment of MBC is sparse. In a series of 43 patients with MBC, Dave et al<sup>17</sup> reported a 10.5% rate of local recurrence for patients receiving lumpectomy and adjuvant radiation. Total radiation consisted of 50-66 Gy. Results of the Tseng et al<sup>8</sup> study indicated that RT improved both overall survival and disease-specific survival suggesting that RT should be included in the multimodality treatment for MBC patients undergoing breast conservative surgery and those patients with tumor size  $\geq 5$  cm or  $>4$  metastatic axillary lymph nodes undergoing mastectomy.

Despite the small number of patients, we can observe the aggressiveness of this disease; in our series, distant metastases were seen and death occurred in two cases of five.

MBC presents clinically as a typical breast cancer; however, it is more locally aggressive and it seems to metastasize more to lung than typical breast cancer. This behavior may suggest a sarcomatoid type of tumor more than a typical breast cancer and this may explain the chemoresistance observed in the majority of cases.

RT is an effective treatment for local disease control in this disease and it should be offered when possible to all selected patients.

Patients with MBC, particularly those with metastatic disease, could be suitable candidates for clinical trials with new therapeutic modalities since no standardized treatment exists.



## References

1. Shab DR, Tseng WH, Martínez SR. *ISRN Oncology*. 2012; 2012:706162.
2. Huvos AG, Lucas JC Jr, Foote FW Jr. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *NY State J Med*. 1973;73:1078-82.
3. Bocker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2002;86:116-19.
4. Song Y, Liu X, Zhang G, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol*. 2013;11:129.
5. Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(12):918-29.
6. Luini A, Aguilar M, Gatti G, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):349-53.
7. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Annals of Oncology*. 1999;10(4):413-9.
8. Tseng WH, Martínez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol*. 2011;18:94-103.
9. Park HS, Park S, Kim JH, et al. Clinicopathologic features and outcomes of metaplastic breast carcinoma: comparison with invasive ductal carcinoma of the breast. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):864-9.
10. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol*. 2013;2(1):31.
11. Esbah O, Turkoz FP, Turker I, et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4645-9.
12. Barr JG, Jane Clayton ES, Sotheran W. A case of metaplastic breast cancer in a man. *J Surg Case Rep*. 2013;2013(2).
13. Jung SY, Kim HY, Man BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):627-37.
14. Sanguinetti A, Lucchini R, Santoprete S, et al. Metaplastic carcinoma of the breast Treatment, results and prognostic factors based on international literature. *Ann Ital Chir*. 2014;85(2):109-13.
15. Barnes PJ, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and HER2/neu expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91(2):173-8.
16. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(9):1135-45.
17. Dave G, Cosmatos H, Do T, Lodin K, Varshney D. Metaplastic carcinoma of the breast: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):771-5.

## Caso Clínico

### Autores:

Nadine Saraiva, Nuno Bonito, Paula Jacinto,  
Mariela Marques, João Ribeiro,  
Helena Gervásio

### Afiliação:

Nadine Saraiva  
Interna de Oncologia Médica no Instituto  
Português de Oncologia de Coimbra, Francisco  
Gentil, EPE

Nuno Bonito, Paula Jacinto,  
Mariela Marques, João Ribeiro  
Assistente Hospitalar Oncologia Médica no  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra,  
Francisco Gentil, EPE

Helena Gervásio  
Diretora do Serviço de Oncologia Médica do  
Instituto Português de Oncologia de Coimbra,  
Francisco Gentil, EPE

*Trabalho desenvolvido no Serviço de  
Oncologia Médica do IPO de Coimbra,  
Portugal*

### Conflitos de interesse:

Os autores declaram que não há conflitos de  
interesse em relação à publicação deste artigo

### Autor para correspondência:

Nadine Saraiva  
Rua Princesa Cindazunda lote 15.1, 3ºE  
Quinta da Portela 3030-481, Coimbra.  
Telemóvel: 93 378 0408

## Bevacizumab no tratamento do cancro colorretal metastizado: acerca de dois casos clínicos

*Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: about two clinical cases*

### Resumo

O cancro colorretal é o terceiro cancro mais comum no mundo e a segunda forma mais comum em Portugal. Cerca de 25% dos doentes apresentam metastização ao diagnóstico e 50% desenvolvem quadro metastático posteriormente.

Em 2004, a *Food and Drug Administration* aprovou o bevacizumab, um anti-corpo monoclonal humanizado que atua nos recetores do fator de crescimento vascular endotelial, como tratamento de primeira linha no cancro colorretal metastizado em associação a quimioterapia.

Vários estudos demonstraram que o bevacizumab aumenta o tempo de sobrevivência global, o tempo de sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta objetiva nestes doentes.

Apresentamos dois casos clínicos de doentes com carcinoma colorretal metastizado, submetidos a tratamento com bevacizumab, associado a quimioterapia *standard*.

**Palavras-chave:** Bevacizumab; carcinoma colorretal; metastização; quimioterapia; anticorpo monoclonal.

### Summary

*Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide and the second most common form in Portugal. Approximately 25% of patients have metastasis at diagnosis and about 50% develop metastatic disease later on.*

*In 2004 the Food and Drug Administration approved bevacizumab, a humanized monoclonal antibody that acts on receptors of vascular endothelial growth factor, as first-line treatment in metastatic colorectal cancer in combination with chemotherapy.*

*Several studies have demonstrated that bevacizumab increases the overall survival time, length of progression-free survival and objective response rate in these patients.*

*We present two cases of patients with metastatic colorectal carcinoma undergoing treatment with bevacizumab, combined with standard chemotherapy.*

**Keywords:** *Bevacizumab; colorectal cancer; metastatic; chemotherapy; monoclonal antibody.*

## Introdução

O cancro colorretal (CCR) é o terceiro cancro mais comum no mundo e a segunda forma mais comum em Portugal<sup>1-3</sup>. Representa 10% e 9,4% de todos os casos de cancro no homem e na mulher, respetivamente<sup>1,2</sup>. Continua a ser responsável por 212 000 mortes na população europeia<sup>1</sup>. Aproximadamente 25% dos doentes apresentam metastização aquando do diagnóstico e cerca de 50% dos doentes desenvolvem quadro metastático posteriormente<sup>1</sup>. A sobrevivência aos cinco anos ronda os 60%<sup>1-3</sup>.

Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América aprovou o bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que atua nos recetores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-A), como tratamento de primeira linha no cancro colorretal metastizado em associação a quimioterapia<sup>4,5</sup>. O fator de crescimento vascular endotelial é um mediador da angiogénese. A alteração na regulação deste fator é responsável por várias doenças, onde se inclui a doença oncogénica. O bevacizumab tem uma grande afinidade pelo recetor do VEGF, impedindo a sua interação com os recetores das células endoteliais vasculares, anulando a ação do VEGF mediada pelo recetor intracelular e, consequentemente, todos os efeitos biológicos resultantes<sup>3-6</sup>.

O papel da angiogénese tumoral é já conhecido. A inibição da angiogénese tumoral afeta a cascata da sinalização responsável pelo crescimento tumoral e pela capacidade de metastizar à distância. Muitos fatores e tipos celulares estão envolvidos nesta cascata (PDGF-B, VEGFA, SDF-1, TGF $\alpha$ , PDGF-c, entre outros). O VEGF é expresso durante todo o ciclo de vida tumoral. As terapêuticas antiangiogénicas têm um efeito dinâmico no tratamento do cancro provocando: regressão tumoral, normalização e supressão do crescimento de neovasos<sup>4</sup>.

A desativação da terapêutica anti-VEGF pode levar à revascularização do tumor e conseqüente progressão da doença. Alguns estudos pretenderam demonstrar que existia fundamento para a continuidade da terapêutica antiangiogénica após progressão tumoral (N016966-fase 3, randomizado, oxaliplatina + bevacizumab em 1<sup>a</sup> linha no cancro colorretal metastizado em que a manutenção do bevacizumab até progressão tumoral melhora o prognóstico em relação à interrupção prematura e o estudo BRITE e ARIES -metanálise e estudo observacional, respectivamente, que evidenciaram benefício potencial do bevacizumab para além da progressão)<sup>6-8</sup>.

O estudo TML18147 foi o primeiro ensaio randomizado a avaliar o impacto da continuação da inibição do VEGF com bevacizumab associado a quimioterapia standard de 2<sup>a</sup> linha<sup>9</sup>. A manutenção do bevacizumab após a primeira progressão aumenta a sobrevivência global pelo que se considera uma alternativa terapêutica em doentes com CCR tratados com quimioterapia e bevacizumab em 1<sup>a</sup> linha, independentemente do *status* KRAS<sup>9</sup>.

A avaliação de resposta a estes agentes continua a ser complexa e não diretamente relacionada com os critérios de RECIST convencionais. Os níveis basais do pVEGF são prognósticos mas não preditivos de resposta<sup>10-13</sup>. Até ao momento nenhum biomarcador pode ser utilizado para selecionar doentes ou monitorizar a resposta nos doentes submetidos a terapêutica

antiangiogénica<sup>10-13</sup>. Parece, no entanto, que os doentes que desenvolvem hipertensão arterial no decurso do tratamento são os que apresentam melhor resposta ao tratamento<sup>14</sup>.

A definição da estratégia/intuito de tratamento é muito importante nesta entidade patológica para integração de uma abordagem multimodal com impacto na sobrevivência do doente. Os fatores mais relevantes são as características do tumor tais como: apresentação clínica, biologia tumoral (metastização limitada ao fígado e/ou pulmão, dinâmica da progressão, sintomas, marcadores), e os fatores relacionados com o doente (comorbilidades e expectativas do doente).

Os doentes ficam então estratificados em quatro grupos:

- Grupo 0: passíveis de cirurgia R<sub>0</sub> a nível do fígado ou pulmão em primeiro tempo<sup>3</sup>.
- Grupo 1: potencial de ressecção da doença metastática com intuito curativo<sup>3</sup>. Implica realização de quimioterapia de indução previamente à cirurgia: dados de três estudos randomizados sugerem que a associação de uma terapêutica-alvo à quimioterapia convencional pode ter impacto na sobrevivência a longo prazo. Também a associação de bevacizumab a um triplo de quimioterapia (Folfoxiri) resulta num aumento das taxas de resposta. No entanto, nos tumores RAS *wild-type* as terapêuticas anti-EGFR parecem ser mais efetivas no '*shrinkage*' tumoral do que as combinações com bevacizumab (AIO/FIRE-3)<sup>3,15</sup>.
- Grupo 2: doença disseminada em que parece improvável obter uma resposta com potencial de ressecabilidade<sup>3</sup>. O intuito do tratamento é paliativo. Nos doentes muito sintomáticos ou com doença extensa, as associações que promovem regressão tumoral num curto período de tempo parecem ser as estratégias com mais validação (se tumores RAS *wild-type* optar pela associação de Folfox ou Folfiri a um agente anti-EGFR)<sup>3</sup>. Nos doentes que respondem à terapêutica inicial, deverá ser reequacionado o intuito do tratamento. Na doença oligometastática a associação de métodos ablativos/focais deve ser considerada, pois permitem um aumento da sobrevivência livre de progressão, mesmo sem terapêutica sistémica associada.
- Grupo 3: doença metastática sem qualquer potencial de ressecabilidade<sup>3</sup>. Nestes doentes o '*shrinkage*' tumoral não é um objetivo primário. O intuito é evitar a progressão tumoral e prolongar a sobrevivência com qualidade de vida. Podemos oferecer uma combinação de quimioterapia com ou sem agentes biológicos ou escalamento que pode iniciar-se pela associação de fluoropirimidinas ao bevacizumab, independentemente do *status* de mutação do KRAS/NRAS.

Vários estudos têm demonstrado que o bevacizumab aumenta o tempo de sobrevivência global, o tempo de sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta objetiva em doentes com carcinoma colorretal metastizado.

O bevacizumab apresenta, no entanto, efeitos secundários que não devem ser menosprezados: hipertensão arterial, predisposição pró-trombótica e hemorrágica, perfuração gastrointestinal e dificuldade na cicatrização. Não se evidencia que potencie os efeitos secundários da quimioterapia.

Portanto, uma história clínica cuidadosa com avaliação de comorbidades e avaliação funcional prévia, é determinante para o sucesso do tratamento.

**Objetivo**

Apresentação de dois casos clínicos de doentes com carcinoma colorretal metastizado, submetidos a tratamento com bevacizumab, associado a quimioterapia *standard*.

**Casos clínicos**

**Primeiro caso clínico**

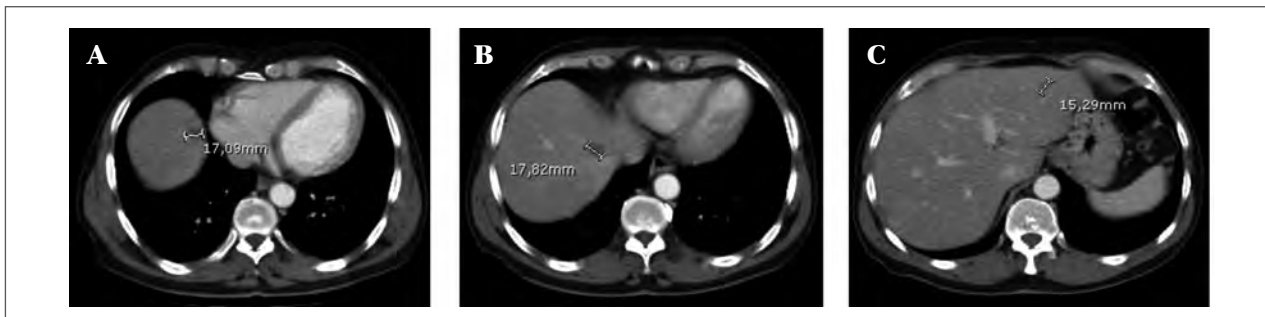
Sexo masculino, 62 anos de idade, ECOG/PS 0, sem comorbidades associadas, seguido em consulta de Oncologia Médica por adenocarcinoma da próstata com suspeita de metastização óssea, sob bloqueio androgénico e bifosfonatos. Apresenta posteriormente diagnóstico de adenocarcinoma bem diferenciado do cólon sigmoide com metastização hepática bilobada múltipla. O doente foi submetido a resecção segmentar do cólon sigmoide com biópsia hepática em abril de 2011, com classificação de pT3pN0pM1, estágio IV inicial e *status* RAS mutado.

Em maio de 2011, o doente inicia o primeiro ciclo de quimioterapia paliativa com o esquema FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup>, folinato de cálcio e 5-FU em bolus 400 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU em perfusão de 46 horas 2400 mg/m<sup>2</sup>), tendo-se adicionado bevacizumab 5 mg/m<sup>2</sup> ao 2º ciclo de FOLFIRI. Em outubro de 2011, após 10 ciclos de FOLFIRI e 9 ciclos de bevacizumab, a TC toraco-abdomino-pélvica de reavaliação evidencia diminuição das lesões hepáticas (resposta parcial segundo os

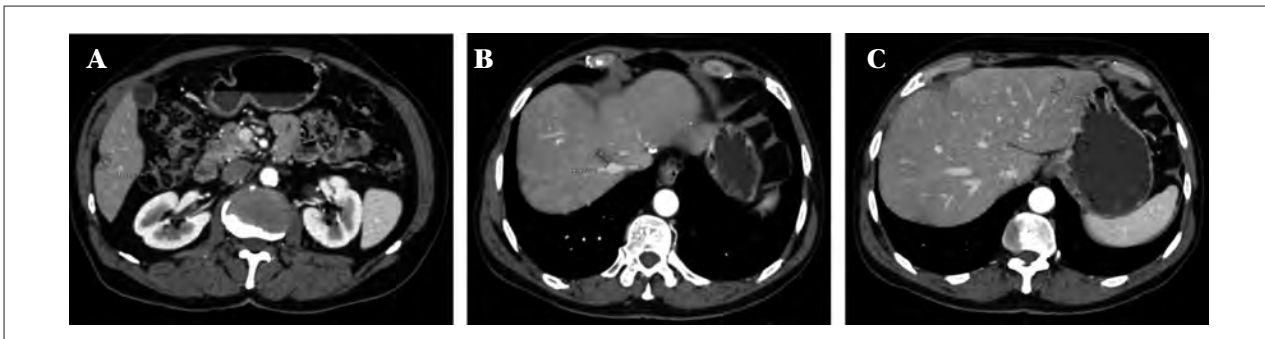
critérios de RECIST), sem elevação dos marcadores tumorais e sem desenvolvimento de hipertensão arterial.

Em fevereiro de 2012, após 15 ciclos de quimioterapia com associação de bevacizumab, a TC toraco-abdomino-pélvica evidencia nova diminuição significativa das três lesões hepáticas: segmento II/III com 12 mm, segmento IV de 13 mm e segmento V de 13 mm. Em maio do mesmo ano, a TC mostra novamente resposta parcial das lesões hepáticas, sendo que a maior lesão mede agora 10 mm.

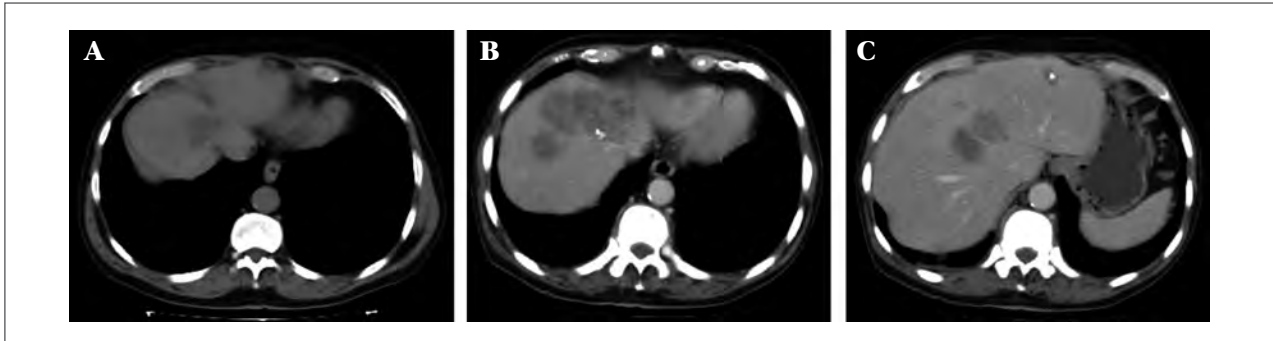
Em outubro de 2012, o doente é proposto para radiofrequência das metástases hepáticas do lobo esquerdo e embolização do ramo direito da veia porta. No entanto, o procedimento é interrompido pela não visualização da lesão do lobo esquerdo. Em novembro de 2012, o doente apresenta progressão de doença a nível hepático pelo que é submetido a termoablação intraoperatória das lesões hepáticas, seguida de doze ciclos de quimioterapia segundo esquema de FOLFIRI. O doente nunca apresentou toxicidades *major*, de grau III ou IV, ao longo da terapêutica sistémica. Em julho de 2013, o doente apresenta doença estabilizada pelo que fica em vigilância clínica e imagiológica, até elevação dos marcadores tumorais e aparecimento de novas lesões a nível hepático e pulmonar em janeiro de 2014. Assim sendo, o doente inicia quimioterapia de segunda linha com esquema FOLFOX, com reavaliação imagiológica ao quinto ciclo, que evidencia progressão de doença com aparecimento de lesões ósseas osteolíticas. Suspende-se tratamento citostático e inicia-se radioterapia paliativa direcionada às lesões ósseas, assim como tratamento de suporte com ácido zoledrónico. Em dezembro de 2014, o doente apresenta novo agravamento clínico, com aumento significativo das lesões hepáticas e ósseas pelo que se propõe referenciar o doente para os cuidados paliativos.



**Imagens 1A a 1C.** Dimensões das lesões hepáticas ao diagnóstico.



**Imagens 2A a 2C.** Dimensões das lesões hepáticas após 15 ciclos de terapêutica sistémica segundo esquema FOLFIRI + bevacizumab.



**Imagens 3A a 3C.** Doença em progressão, com aumento das lesões hepáticas, 38 meses após diagnóstico.

O doente acaba por falecer em fevereiro de 2015, 47 meses após a data do diagnóstico

### Segundo caso clínico

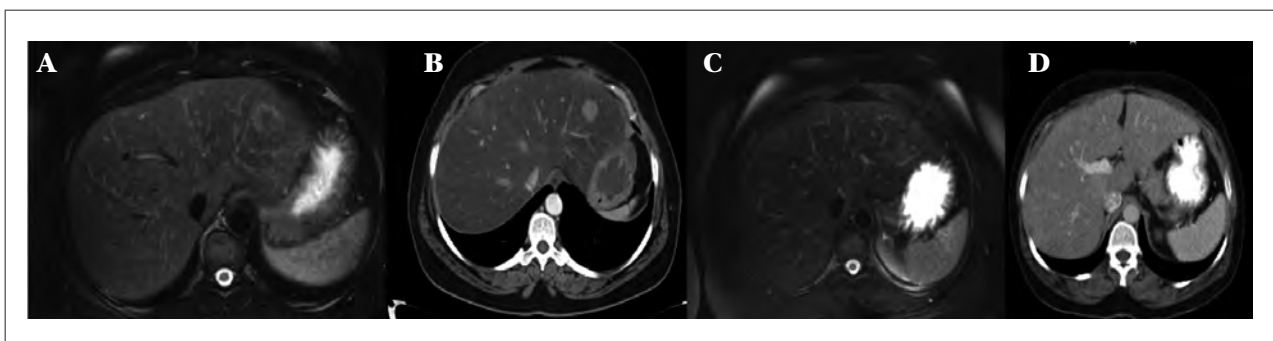
Sexo feminino, 44 anos de idade, ECOG/PS 0, sem comorbidades associadas, com diagnóstico, em janeiro de 2009, de adenocarcinoma da transição retossigmoideia, abaixo da reflexão peritoneal, com atingimento da gordura perianal e adenopatias loco-regionais com metastização hepática bilobada, estágio IV inicial. A doente foi submetida a quimioterapia neoadjuvante com o esquema de Gramont em regime de internamento (5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> em bolus, 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> infusão contínua de 46-48 horas e folinato de cálcio 400 mg/m<sup>2</sup>), tendo cumprido dois ciclos dando continuidade ao tratamento com radioterapia e quimioterapia (5-FU 1575 mg/m<sup>2</sup>, na dose de 2800 mg em bomba infusora) concomitante durante cinco semanas.

Em maio de 2009, a TC toraco-abdomino-pélvica de reavaliação demonstra redução nas dimensões da lesão do reto, traduzindo resposta parcial (critérios de RECIST) loco-regional. No entanto, a ressonância magnética abdomino-pélvica revela o aparecimento de duas novas lesões hepáticas, uma no segmento VI e outra no segmento V. A doente é então submetida a cirurgia de derivação com realização de colostomia de proteção.

Em julho de 2009, a doente inicia quimioterapia paliativa segundo o esquema de FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup>, folinato de cálcio e 5-FU em bolus 400 mg/m<sup>2</sup> e 5-FU em

perfusão de 46 horas 2400 mg/m<sup>2</sup>) e ao 6º ciclo é adicionado o bevacizumab 5 mg/m<sup>2</sup> (RAS mutado), cumprindo sete ciclos desta associação. Em novembro de 2009, a RM abdomino-pélvica evidencia diminuição da lesão primária e das lesões hepáticas, resposta parcial (critérios de RECIST) pelo que a doente é submetida a exérese da lesão primária assim como a cirurgia hepática e biópsia de lesões hepáticas suspeitas. O estudo histológico indica tratar-se de um adenocarcinoma do reto com grau de regressão tumoral 2 de Dworak. Não foram observadas células neoplásicas nos 10 gânglios linfáticos mesorretais, nem nas margens de ressecção e anel de anastomose colorretal. Não foram ainda observados os nódulos hepáticos metastáticos e a biópsia hepática revelou apenas esteatose hepática. Assim, o estudo anátomo-patológico revelou um pT3pN0pMx, pelo que em junho de 2010, a doente inicia a quimioterapia adjuvante segundo o esquema de FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> em bolus, folinato de cálcio 400 mg/m<sup>2</sup> em bolus, 5-fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> em bolus e 5-fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua de 46-48 horas) e cumpre 12 ciclos sem intercorrências. Na TAC toraco-abdomino-pélvica de controlo, realizada em janeiro de 2011, não se observam lesões sugestivas de recidiva ou progressão de doença.

Assim, 84 meses após o diagnóstico, a doente mantinha-se clinicamente e analiticamente estável, sem evidência de recidiva ou metastização, pelo que aos cinco anos de controlo clínico, a doente teve alta da consulta de Oncologia Médica com carta de referenciação para o seu médico de família.



**Imagens 4A** Lesões hepáticas ao diagnóstico. **4B** Lesões hepáticas em maio de 2009. **4C** Lesões hepáticas em novembro de 2009. **4D** Ausência de lesões hepáticas em janeiro de 2011.

## Discussão

Na maioria dos doentes que se apresenta com doença metastática ao diagnóstico, não há potencial de ressecabilidade. O tratamento dos doentes deve ser encarado como uma continuidade de cuidados em que a definição do objetivo do tratamento inicial é determinante para o aumento da sobrevivência, diminuição dos sintomas relacionados com a doença, evitar a progressão tumoral e manter a qualidade de vida.

Vários estudos têm demonstrado que a associação de bevacizumab aos esquemas de quimioterapia de primeira linha aumenta a sobrevivência global dos doentes com cancro colorretal em estágio avançado, incluindo nos doentes RAS mutados<sup>16-18</sup>.

No entanto, aumenta a evidência de que outras técnicas ablativas são úteis para controlar a doença oligometastática mesmo após terapêutica sistémica e nos casos em que não se previa intenção curativa. A interação multidisciplinar para decisão de ablação por radiofrequência, radioterapia estereotática e quimioembolização é assim de novo discutida.

Demonstrou-se que, se os doentes forem cada vez mais tratados com todos os agentes disponíveis, estratificados por linhas de tratamento, a sobrevivência aumenta.

A caracterização molecular é importante e os anticorpos anti-EGFR apresentam atividade importante.

## Conclusão

A inclusão do bevacizumab nos esquemas de quimioterapia utilizados no tratamento de doentes com cancro colorretal metastático pode associar-se a melhores resultados clínicos e a melhoria da sobrevivência global.

## Bibliografia

1. Europacolon. Colorectal Cancer. Disponível na Internet: <http://www.europacolon.com/ColorectalCancer.php?Action=ColorectalCancer>.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN: Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. Disponível na Internet: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol.* 2014;(Supplement 3): iii1-iii9.
4. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-Based Therapies in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist.* 2012;17:513-24.
5. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter IV W, Schrag D. Effectiveness of Bevacizumab With First-Line Combination Chemotherapy for Medicare Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:608-15.
6. Eng C. The Evolving Role of Monoclonal Antibodies in Colorectal Cancer: Early Presumptions and Impact on Clinical Trial Development. *The Oncologist.* 2010;15:73-84.
7. Hedrick E, Kozloff M, Hainsworth J. Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large observational registry in the US (BriTE). *J Clin Oncol.* 2006; 24:3536. Abstract
8. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist.* 2012;17(12):1486-95.
9. Vieitez de Prado JM, Borg C, Arnold D, et al. Adjuvant bevacizumab improves OS after progression in mCRC. Bevacizumab plus chemotherapy beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with bevacizumab-based therapy: Overall survival subgroup findings from ML18147. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 9):ix193.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
11. Hegde PS, Jubb AM, Chen D, et al. Predictive Impact of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor in Four Phase III Trials Evaluating Bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):929-37.
12. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, et al. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol.* 2008;26:183-9.
13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227-34.
14. Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Genetic Polymorphisms With Outcome in a Trial of Paclitaxel Compared With Paclitaxel Plus Bevacizumab in Advanced Breast Cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol.* 26:4672-78.
15. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1065-75.
16. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Prognostic impact and the relevance of PTEN copy number alterations in patients with advanced colorectal cancer (CRC) receiving bevacizumab. *Cancer Medicine.* 2013;2(3):277-85.
17. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K-ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist.* 2009;14:22-8.
18. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E320. *J Clin Oncol.* 25:1539-44.



# MAIS DE



## DE EXPERIÊNCIA A AJUDÁ-LO A TRATAR OS SEUS DOENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS METASTIZADO



Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Sociedade Comercial Unipessoal por Quotas  
Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, Portugal  
NIPC 513 300 376

**Pfizer** Oncology

PP-SUT-PRT-0140

**NOME DO MEDICAMENTO** SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg cápsulas **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada cápsula contém malato de sunitinib equivalente a 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de sunitinib. **FORMA FARMACÉUTICA** SUTENT 12,5 mg cápsulas: Cápsulas de gelatina com a cabeça e o corpo cor de laranja, com "Pfizer" impresso a tinta branca na cabeça, "STN 12,5 mg" no corpo e contendo grânulos amarelo alaranjados. SUTENT 25 mg cápsulas: Cápsulas de gelatina com a cabeça cor de caramelo e o corpo cor de laranja, com "Pfizer" impresso a tinta branca na cabeça, "STN 25 mg" impresso no corpo e contendo grânulos amarelo alaranjados. SUTENT 37,5 mg cápsulas: Cápsulas de gelatina com a cabeça amarela e o corpo amarelo, com "Pfizer" impresso a tinta preta na cabeça, "STN 37,5 mg" impresso no corpo e contendo grânulos amarelo alaranjados. SUTENT 50 mg cápsulas: Cápsulas de gelatina com a cabeça e o corpo cor de caramelo, com "Pfizer" impresso a tinta branca na cabeça, "STN 50 mg" no corpo e contendo grânulos amarelo alaranjados. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Tumor maligno do estroma gastrointestinal (GIST) O SUTENT é indicado para o tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal irrissecáveis e/ou metastáticos (GIST) em adultos, após insucesso do tratamento com imatinib, devido a resistência ou intolerância. Carcinoma de células renais metastático (MRCC) O SUTENT é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado/metastático (MRCC) em adultos. Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) O SUTENT é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irrissecáveis ou metastáticos (pNET) em adultos com progressão da doença. A experiência com SUTENT como tratamento de primeira linha é limitada. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** A terapêutica com SUTENT deve ser iniciada por um médico experiente na administração de anticancerígenos. Posologia Para GIST e MRCC, a posologia recomendada de SUTENT é de 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas. Para pNET, a dose recomendada de SUTENT é de 37,5 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, sem um período de repouso programado. Ajustes de dose Segurança e tolerabilidade Para GIST e MRCC podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose diária não deve exceder os 75 mg nem ser reduzida abaixo dos 25 mg. Para pNET, podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose máxima administrada nos estudos de fase 3 de pNET foi de 50 mg diários. Podem ser necessárias interrupções da dose com base na segurança e tolerabilidade individual. Inibidores/indutores do CYP3A4 A coadministração de sunitinib com indutores potentes do CYP3A4, tal como a rifampicina, deverá ser evitada. Caso tal não seja possível, poderá ser necessário aumentar a dose de sunitinib em incrementos de 12,5 mg (até 87,5 mg por dia para GIST e MRCC ou 62,5 mg por dia para pNET), com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade. A coadministração de sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4, tal como o cetoconazol, deverá ser evitada. Caso tal não seja possível, poderá ser necessário reduzir a dose de sunitinib para um mínimo de 37,5 mg diários para GIST e MRCC ou 25 mg diários para pNET, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade. Deverá ser considerada a seleção de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição ou indução do CYP3A4. Populações especiais População pediátrica A segurança e eficácia de SUTENT em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados limitados atualmente disponíveis encontram-se descritos no RCM completo (secção 4.8, 5.1 e 5.2), mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Idosos Aproximadamente um terço dos doentes que participaram nos estudos clínicos e que receberam sunitinib tinham 65 ou mais anos. Não se observaram diferenças significativas relativas à segurança ou eficácia entre os doentes mais novos e os doentes mais velhos. Afeção hepática Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra sunitinib a doentes com afeção hepática ligeira a moderada (classes A e B da classificação Child-Pugh). O sunitinib não foi estudado em doentes

com afeção hepática grave (classe C da classificação Child-Pugh) e, portanto, não se pode recomendar a sua utilização em doentes com afeção hepática grave. *Compromisso renal* Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra sunitinib a doentes com compromisso renal (moderado a grave) ou com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise. Ajustes de dose subsequentes devem basear-se na segurança e tolerabilidade individual. Modo de administração O SUTENT é para administração oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. Se o doente não tomar uma dose, não deverá compensar com uma dose adicional. O doente deverá tomar a dose recomendada no dia seguinte, da forma habitual. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Resumo do perfil de segurança As reações adversas mais graves associadas com sunitinib, algumas fatais, são insuficiência renal, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, perfuração gastrointestinal e hemorragias (por exemplo, hemorragias do trato respiratório, gastrointestinais, tumorais, do trato urinário e cerebrais). As reações adversas mais frequentes, de qualquer Grau (ocorridas em doentes em ensaios de registo de RCC, GIST e pNET) incluíram diminuição do apetite, alterações do paladar, hipertensão, fadiga, perturbações gastrointestinais (isto é, diarreia, náuseas, estomatite, dispepsia e vômitos), alteração da coloração cutânea e síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar. Estes sintomas podem diminuir durante a continuação do tratamento. Pode desenvolver-se hipotireoidismo durante o tratamento. As perturbações hematológicas (por exemplo, neutropenia, trombocitopenia e anemia) estão entre as reações adversas medicamentosas mais frequentes. Os acontecimentos fatais, para além dos descritos na secção 4.4 do RCM completo ou na secção "Efeitos indesejáveis", que foram considerados possivelmente relacionados com sunitinib incluíram falência orgânica multissistémica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia peritoneal, insuficiência suprarrenal, pneumotórax, choque e morte súbita. Lista de reações adversas As reações adversas que foram notificadas em doentes com GIST, MRCC e pNET num conjunto de dados agregados de 7115 doentes encontram-se abaixo descritas por classes de sistemas de órgãos, frequência e grau de gravidade (NCI-CTCAE). As reações adversas pós-comercialização identificadas em estudos clínicos também estão incluídas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas por: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). **Reações adversas notificadas em ensaios clínicos** **Muito frequentes:** Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Leucopenia, Hipotireoidismo, Apetite diminuído<sup>1</sup>, Insónia, Tonturas, Cefaleia, Alteração do paladar<sup>2</sup>, Hipertensão, Dispneia, Epistaxis, Tosse, Estomatite<sup>3</sup>, Dor abdominal<sup>4</sup>, Vômitos, Diarreia, Dispepsia, Náuseas, Obstipação, Alterações da coloração cutânea<sup>5</sup>, Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, Erupção cutânea<sup>6</sup>, Alteração da cor do cabelo, Pele seca, Dores nas extremidades, Artralgia, Dorsalgia, Inflamação da mucosa, Fadiga<sup>7</sup>, Edema<sup>8</sup>, Pirexia. **Frequentes:** Infecções virais<sup>9</sup>, Infecções respiratórias<sup>10</sup>, Abscessos<sup>11</sup>, Infecções fúngicas<sup>12</sup>, Infecções do trato urinário, Infecções cutâneas<sup>13</sup>, Sepsis<sup>14</sup>, Linfopenia, Desidratação, Hipoglicemia, Depressão, Neuropatia periférica, Parestesias, Hipostesia, Hiperestesia, Edema periorbitário, Edema palpebral, Hipersecreção lacrimal, Isquemia do miocárdio<sup>15</sup>, Fração de ejeção diminuída<sup>16</sup>, Trombose venosa profunda, Rubor quente, Afrontamento, Embolia pulmonar<sup>17</sup>, Derrame pleural<sup>18</sup>, Hemoptise, Dispneia de esforço, Dor orofaríngea<sup>19</sup>, Congestão nasal, Secura nasal, Doença de refluxo gastroesofágico, Disfagia, Hemorragia gastrointestinal<sup>20</sup>, Esofagite<sup>21</sup>, Distensão abdominal, Mal-estar abdominal, Hemorragia retal, Hemorragia gengival, Ulceração da boca, Proctalgia, Queilite, Hemorroidas, Glossodínia, Dor na cavidade oral, Boca seca, Flatulência, Mal-estar bucal, Eructação, Exfoliação cutânea, Reação cutânea<sup>22</sup>, Eczema, Bolhas, Eritema, Alopecia, Acne, Prurido, Hiperpigmentação cutânea, Lesão da pele, Hiperqueratose, Dermatite, Alteração das unhas<sup>23</sup>, Dor musculoesquelética, Espasmos musculares, Mialgia, Fraqueza muscular, Insuficiência renal<sup>24</sup>, Insuficiência renal aguda<sup>25</sup>, Cromatúria, Proteinúria, Dor torácica, Dor, Sintomas semelhantes aos da gripe, Arrepios, Peso diminuído, Número de leucócitos diminuído, Lipase aumentada, Número de plaquetas diminuído, Concentração de hemoglobina diminuída, Amilase aumentada<sup>26</sup>, Aspartato aminotransferase aumentada, Alanina aminotransferase aumentada, Creatinínia aumentada, Tensão arterial aumentada, Uricemia aumentada. **Pouco frequentes:** Fasceíte necrotizante<sup>27</sup>, Infecções bacterianas<sup>28</sup>, Pancitopenia, Hipersensibilidade, Hipertireoidismo, Hemorragia cerebral<sup>29</sup>, Acidente vascular cerebral<sup>30</sup>, Acidente isquémico transitório, Insuficiência cardíaca congestiva, Enfarte do miocárdio<sup>31</sup>, Insuficiência cardíaca<sup>32</sup>, Cardiomiopatia<sup>33</sup>, Derrame pericárdico, Intervalo QT prolongado (ECG), Hemorragia tumoral<sup>34</sup>, Hemorragia pulmonar<sup>35</sup>, Insuficiência respiratória<sup>36</sup>, Perfuração gastrointestinal<sup>37</sup>, Pancreatite, Fístula anal, Insuficiência hepática<sup>38</sup>, Colecistite<sup>39</sup>, Função hepática anormal, Osteonecrose da mandíbula, Fístula<sup>40</sup>, Hemorragia do trato urinário, Dificuldade de cicatrização, Creatinafosfo-quinase no sangue aumentada, Hormona estimulante da tiroideia no sangue aumentada. **Raros:** Microangiopatia trombótica<sup>41</sup>, Angioedema, Tiroidite, Síndrome de lise tumoral<sup>42</sup>, Síndrome de encefalopatia posterior reversível<sup>43</sup>, Insuficiência ventricular esquerda<sup>44</sup>, Torsade de pointes, Hepatite Eritema multiforme<sup>45</sup>, Síndrome de Stevens-Johnson<sup>46</sup>, Piodermite gangrenosa, Necrólise epidérmica tóxica<sup>47</sup>, Rabdomiólise<sup>48</sup>, Miopatia, Síndrome nefrótica. Foram combinadas as seguintes designações: <sup>a</sup> Nasofaringite e herpes oral; <sup>b</sup> Bronquite, infeção das vias respiratórias inferiores, pneumonia e infeção das vias respiratórias; <sup>c</sup> Abscesso, abscesso de membro, abscesso anal, abscesso das gengivas, abscesso hepático, abscesso pancreático, abscesso perineal, abscesso perirretal, abscesso retal, abscesso subcutâneo e abscesso dental; <sup>d</sup> Candidíase esofágica e candidíase oral; <sup>e</sup> Celulite e infeção cutânea; <sup>f</sup> Sepsis e choque séptico; <sup>g</sup> Abscesso abdominal, septicemia abdominal, diverticulite e osteomielite; <sup>h</sup> Microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémica hemolítica; <sup>i</sup> Diminuição do apetite e anorexia; <sup>j</sup> Disgeusia, ageusia e alteração do paladar; <sup>k</sup> Síndrome coronária aguda, angina de peito, angina instável, oclusão de artéria coronária, isquemia do miocárdio; <sup>l</sup> Fração de ejeção diminuída/anómala; <sup>m</sup> Enfarte agudo do miocárdio, enfarte do miocárdio, enfarte do miocárdio silencioso; <sup>n</sup> Dor orofaríngea e dor faringolaríngea; <sup>o</sup> Estomatite e estomatite aftosa; <sup>p</sup> Dor abdominal; <sup>q</sup> Dor abdominal inferior e dor abdominal superior; <sup>r</sup> Perfuração gastrointestinal e perfuração intestinal; <sup>s</sup> Colecistite e colecistite acalculosa; <sup>t</sup> Pele amarela, alteração da coloração cutânea e alteração da pigmentação; <sup>u</sup> Dermatite psoriforme, erupção exfoliativa, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção folicular, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa e erupção pruriginosa; <sup>v</sup> Reação cutânea e anomalia da pele; <sup>w</sup> Alteração e descoloração das unhas; <sup>x</sup> Fadiga e astenia; <sup>y</sup> Edema da face, edema e edema periférico; <sup>z</sup> Amilase e amilase aumentada, "Incluindo acontecimentos fatais. Descrição das reações adversas seleccionadas **Infecções e infestações:** Foram notificados casos de infeções graves (com ou sem neutropenia), incluindo casos fatais. Foram notificados casos por vezes fatais de fasceíte necrosante, incluindo do períneo. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, em alguns casos com resultado fatal. **Doenças do sistema imunitário:** Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema. **Doenças do sistema nervoso:** Foram notificados alguns casos, por vezes fatais, de indivíduos com convulsões e evidência radiológica de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Foi notificada uma maior taxa de incidência de acontecimentos hipoglicémicos em doentes com pNET comparativamente a MRCC e GIST. Não obstante, não se considerou que a maioria destes acontecimentos adversos observados em estudos clínicos estivesse relacionada com o tratamento do estudo. **Afeções hepatobiliares:** Foram notificados casos de disfunção hepática e que podem incluir análises da função hepática anómalas, hepatite ou insuficiência hepática. **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Foram notificados casos de piodermite gangrenosa, geralmente reversível após descontinuação do fármaco. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Foram notificados casos de miopatia e/ou rabdomiólise, alguns dos quais com insuficiência renal aguda. Os doentes com sinais ou sintomas de toxicidade muscular devem ser tratados de acordo com a prática médica corrente. Foram notificados casos de formação de fístula, por vezes associada a necrose e regressão tumoral, em que alguns casos foram fatais. Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com SUTENT, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham fatores de risco para a osteonecrose da mandíbula identificados, particularmente, exposição a bifosfonatos por via intravenosa e/ou história de doenças odontológicas que tenham necessitado de procedimentos invasivos. **População pediátrica** Foi realizado um estudo de fase 1 de escalonamento de dose de sunitinib por via oral em 35 doentes pediátricos e jovens adultos (com idades compreendidas entre os 2 e os 21 anos) com tumores sólidos refratários e cuja maioria tinha um diagnóstico primário de tumor cerebral. Todos os participantes no estudo manifestaram reações adversas medicamentosas e nos doentes com exposição anterior a antraciclina ou radiação cardíaca, a maioria destas reações foi grave (grau de toxicidade  $\geq 3$ ) e incluía toxicidade cardíaca. O risco de reações cardíacas adversas ao medicamento aparenta ser maior nos doentes pediátricos com uma exposição anterior a radiação cardíaca e antraciclina, comparativamente aos doentes pediátricos sem exposição anterior. Não foi identificada qualquer dose máxima tolerada de sunitinib para esta população de doentes devido a toxicidades limitantes da dose. Nos doentes pediátricos sem exposição anterior a antraciclina ou radiação cardíaca, as reações adversas mais frequentes foram toxicidade gastrointestinal, neutropenia, fadiga e elevação dos níveis de ALT. Com base numa análise farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PK/PD) da população, prevê-se que sunitinib em doses de 25 mg/m<sup>2</sup>/dia no Esquema de tratamento 4/2 em doentes pediátricos (com idades entre os 6 e os 11 anos e os 12 e os 17 anos) com GIST apresente exposições plasmáticas do sunitinib e, subsequentemente, perfis de segurança e eficácia comparáveis aos obtidos nos doentes adultos com GIST tratados com 50 mg/dia no Esquema de tratamento 4/2. **Notificação de suspeitas de reações adversas** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de: INFARME, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) Fax: + 351 21 798 73 97 Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt) **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 11/2016. Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações deverá contactar o Representante Local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.