

Revista Portuguesa de Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Volume 1 | Número 1 | Abril 2013

Destaque:

visão

Samuel Aparício

“Investigar é o caminho para a descoberta
de algo fundamental”

opinião do especialista

- A Oncologia e os desafios que enfrenta
Nuno Miranda

publicações científicas

- Carcinoma Ductal *In Situ*: O dilema da decisão
- Eritropoietina em doentes com cancro – Revisão
- MicroRNAs no Cancro Colorretal
- Mesotelioma Peritoneal Maligno – Caso Clínico
e Revisão Teórica

índice

introdução	04
conselho editorial	05
normas de publicação	06
publication guidelines	09
editorial Ricardo da Luz	12
visão Samuel Aparício “Investigar é o caminho para a descoberta de algo fundamental”	14
opinião do especialista ■ A Oncologia e os desafios que enfrenta Nuno Miranda	20
publicação científica ■ Artigo Original Carcinoma Ductal <i>In Situ</i> : O dilema da decisão Cláudia Araújo, Fernando Castro, Joaquim Abreu de Sousa	24 25
■ Artigo Revisão Eritropoietina em doentes com cancro – Revisão Olga Caramelo, Cristina Frutuoso, Teresa Rebelo, Fernando Mota, Isabel Torgal MicroRNAs no Cancro Colorretal Mafalda Casa-Nova Peres, Ricardo Pires, Margarida Matias, Mariana Faria, Mónica Semedo, Conceição Lourenço, Luís Costa	31 38
■ Caso Clínico Mesotelioma Peritoneal Maligno – Caso Clínico e Revisão Teórica Mafalda Casa-Nova Peres, Margarida Matias, António Alves, Mónica Semedo, Mariana Faria, Conceição Lourenço, Luís Costa	42

ficha técnica

ISSN 2182-8067

Direção

Presidente: Joaquim Abreu de Sousa; Vice-Presidente: Gabriela Sousa; Secretário: José Dinis da Silva; Tesoureira: Ana Pais; Vogais: Camila Coutinho; Paula Alves; Paulo Cortes

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; Website: www.sponcologia.pt

Correspondência geral e envio de trabalhosRicardo da Luz – Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia
Rua Tenente Espanca, nº 3 • 5ªA • 1050-220 Lisboa • Tel.: (+351) 217 611 010
Fax: (+351) 217 611 019 • E-mail: revista.oncologia@bloom.pt**Edição, coordenação e produção**bloom up™ • Edifício Berna, Rua Tenente Espanca, nº 3 • 5ªA • 1050-220 Lisboa
E-mail: bloom@bloom.pt • Website: www.bloom.pt • Direção editorial: Liliana de Almeida;
Design gráfico: Mafalda Barbado e Ana Sofia Conceição; Fotografia: António Aires Gomes;
Periodicidade: Quadrimestral; Tiragem: 1.000 exemplares

introdução

Revista Portuguesa de Oncologia
Volume 1 – Número 1 – Abril de 2013

A Revista Portuguesa de Oncologia visa proporcionar informação útil e credível sobre a atualidade em Oncologia, quer no que respeita à política da Saúde, quer no que se refere à investigação científica nacional, e pretende ser a fonte de informação de excelência sobre a Oncologia a nível nacional e internacional. Esta revista aceita com prazer a inclusão de trabalhos de autores nacionais e estrangeiros.



The Portuguese Journal of Oncology aims to provide useful and reliable information about the current Oncology, both in terms of health policy and in respect to the national scientific research, and aims to be the source of information about the excellence of national and international Oncology. This magazine accepts with pleasure the contribution of national and foreign authors.



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

Helena Gervásio
 Helena Pereira
 Helena Rodrigues
 João Moura Pereira
 Joaquim Abreu de Sousa
 Manuel Limbert
 Paula Alves
 Paulo Cortes
 Rui Rodrigues

Editores

Ana Cristina Raimundo
 Anabela Sá
 Ângelo Oliveira
 António Moreira
 Carlos Lopes
 Deolinda Pereira
 Fátima Cardoso
 Fernando Castro
 Fernando Barata
 Fernando Schmitt
 Gabriela Sousa
 Hélder Mansinho

João Oliveira
 João Pedro Vargas Moniz
 Jorge Rosa Santos
 José Dinis
 José Laranja Pontes
 José Luís Passos Coelho
 José Machado Lopes
 Lúcio Lara
 Luís Campos Pinheiro
 Luís Costa
 Luís de Sousa
 Lurdes Batarda
 Manuel Teixeira
 Margarida Damasceno
 Margarida Ferreira
 Matilde Braga
 Noémia Afonso
 Nuno Abecassis
 Olímpia Cid
 Paula Chaves
 Raquel Seruca
 Rui Henrique
 Rui Medeiros
 Sandra Bento
 Saudade André
 Sérgio Dias

normas publicação



A Revista Portuguesa de Oncologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia, é uma publicação científica na área oncológica (clínica e investigação).

Publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, imagens em Oncologia, estudos de farmacoeconomia, investigação em serviços de saúde, artigos especiais e cartas ao editor.

Rege-se pelas normas adotadas pela Comissão Internacional dos Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*) que podem ser consultadas em <http://www.icmje.org>.

Os artigos podem ser redigidos em Português ou em Inglês.

O rigor, veracidade e exatidão dos conteúdos e opiniões dos autores são da exclusiva responsabilidade dos mesmos, devendo os autores declarar potenciais conflitos de interesses.

Os artigos devem ser originais e não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Deverá ser enviado via e-mail um documento digitalizado e assinado por todos os autores, cedendo à Revista Portuguesa de Oncologia os direitos de autor.

Após publicação dos artigos, estes passam a ser propriedade da Revista Portuguesa de Oncologia, não podendo, sem autorização prévia, ser reproduzidos total ou parcialmente.

A publicação dos artigos está sujeita a aceitação por parte do conselho editorial. Após análise os artigos podem ser:

- Aceites sem alterações;
- Aceites após modificações propostas pelos revisores;
- Recusados.

Os autores, independentemente da resposta, são avisados da decisão do conselho editorial.

A Revista Portuguesa de Oncologia tem uma periodicidade quadrimestral e é editada em papel e *online*.

Instruções aos Autores

Todos os artigos que não estejam de acordo com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificação antes de serem apreciados pelo conselho editorial.

Os artigos devem ser enviados em formato digital para revista.oncologia@bloom.pt, acompanhados por um formulário devidamente preenchido e assinado – ver Anexo I. Os autores podem solicitar o formulário utilizando o mesmo endereço eletrónico.

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

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

Os textos devem ter a seguinte estrutura:

Página 1

- Título em português e em inglês (menos 130 caracteres com espaços) – deve ser uma descrição breve sobre o conteúdo do artigo;
- Nome dos autores pela seguinte ordem: nome próprio, seguido do apelido (máximo dois nomes);
- Filiação dos Autores;
- Instituição, Serviço, cidade ou país onde foi desenvolvido o trabalho;
- Financiamentos e conflitos de interesses;
- Nome, morada, telefone e e-mail do autor para correspondência;
- Título breve para rodapé.

Página 2

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

Página 3 e seguintes

Artigos originais e Revisões: o texto deve conter os seguintes subtítulos:

- Introdução;
- Métodos;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusões;
- Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Casos clínicos: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução; b) Caso clínico; c) Discussão; d) Referências. Máximo 15.000 caracteres (com espaços) e não deve exceder 8 figuras e/ ou tabelas. As legendas das figuras e das tabelas não devem ultrapassar os 98 caracteres (com espaços).

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

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

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

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

Referências:

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

Trabalhos não publicados, comunicações em reuniões ou quaisquer dados

não publicados devem ser mencionados, entre parêntesis, ao longo do texto.

As revistas médicas são referenciadas de acordo com as abreviaturas utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com seis ou menos autores todos devem ser listados. Nas referências com sete ou mais autores, devem ser nomeados os três primeiros autores seguido da abreviatura latina *et al.*

As referências são da exclusiva responsabilidade do(s) autor(es). Revista

Apelido e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista ano; Volume: Páginas.

Ex.: Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 175–180.

Capítulo em livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo.

In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex.: Remy J, Remy-Jardin M, Voisin C. Endovascular management of bronchial bleeding. In: Butler J (ed). *The Bronchial Circulation*. New York: Dekker, 1992; 667–723.

Livro

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: páginas(s) consultada(s) [se aplicável].

Ex.: Vainio H, Bianchini F, eds. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.

Documento eletrónico

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER. Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (10 May 2011, date last accessed).

Tabelas:

As tabelas deverão ser referenciadas no texto em numeração romana pela ordem que surgem no texto. Cada tabela deve ser apresentada em página separada. Na parte inferior devem apresentar um título sucinto e as explicações das abreviaturas utilizadas.

Figuras:

As figuras a incluir devem ser referenciadas ao longo do texto em numeração árabe pela ordem que surgem. Formato de envio – JPEG ou TIFF – 300 dpi.

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

////////////////////////////////////RPO

Anexo I

**Revista Portuguesa de Oncologia
Formulário Autores**

Todos os manuscritos submetidos à Revista Portuguesa de Oncologia têm de ser acompanhados por este formulário devidamente preenchido e assinado.

Preencha, digitalize e envie para o endereço eletrónico – revista.oncologia@bloom.pt. Este formulário está também disponível no site da SPO (www.sponcologia.pt), onde poderá fazer *download* e impressão para preenchimento e envio após digitalização.

Para mais informações ou em caso de dúvidas contactar Paula Ribeiro – (+351) 217 611 011.

Título do Manuscrito:

Autor(es):

Aprovação ética para a investigação:

Sim Não Não se aplica

Nome do principal investigador: _____

Possível conflito de interesses:

Sim Não

Se sim, qual(is) _____

Contactos:

E-mail: _____

Telefone/Telemóvel: _____

Confirmo:

- Que todos os autores leram e concordaram com o manuscrito submetido e que todos estão de acordo com a sua submissão à Revista Portuguesa de Oncologia.
- Que o manuscrito submetido é original, não tendo sido antes publicado.
- Que após submissão o manuscrito passa a propriedade da Revista Portuguesa de Oncologia e a sua reprodução parcial ou total deverá ser alvo de autorização por parte da Revista Portuguesa de Oncologia.
- A autorização de divulgação dos meus dados pessoais – nome, especialidade, local de trabalho e email – na revista ou no site para eventuais contactos de leitores.

Assinatura: _____

Data: _____



The Portuguese Journal of Oncology, the official organ of the Portuguese Society of Oncology, is a scientific publication in the field of oncology (clinical and research). Publishes original and review articles, clinical cases, images in Oncology, pharmacoeconomic studies, health services research, special articles and letters to the editor.

It is governed by the rules adopted by the International Commission of Medical Journal Editors (International Committee of Medical Journal Editors) that can be found in <http://www.icmje.org/>.

Articles may be written in Portuguese or English.

The accuracy, truthfulness and accuracy of the contents and opinions are solely the responsibility of the authors, obliged to declare potential conflicts of interests.

The articles must be original and must not have been previously published in another journal. A scanned document should be signed by all authors and sent via e-mail, giving in the Portuguese Journal of Oncology's copyright. After the publication of the articles, they become the property of the Portuguese Journal of Oncology and may not, without prior permission, be reproduced in whole or in part.

The publication of the articles is subject to acceptance by the editorial board. After analyzing the articles can be:

- Accepted without change;
- Accepted after modifications suggested by the reviewers;
- Refused.

The authors, regardless of the response, are advised of the decision of the editorial board.

The Portuguese Journal of Oncology has a quarterly basis and is published in paper and online.

Instructions to Authors

All of the articles that are not in accordance with the following instructions may be sent for modification before being considered by the editorial board. Articles must be sent in digital format to revista.oncologia@bloom.pt, accompanied by a completed and signed form. Authors can request the form by using the same email address.

For the wording of the articles authors should use the Word for Windows program (or compatible), *calibri* font size 11, justified text, advancing the first line of 1.25 cm, single spacing 6 pto (after), margins of leaves: top and bottom - 2.5 cm, left and right - 3 cm. Images should be sent

in additional file in JPEG or TIFF format with a resolution of 300 dpi. After receiving the amendment proposal sent by auditors of the Portuguese Journal of Oncology, the authors should submit a revised version of the article, using Word Track Changes or compatible within 10 days. The texts must have the following structure:

Page 1

- Title in Portuguese and English (less than 130 characters with spaces) - should be a brief description of the content of the article;
- Name of the authors in the following order: first name, followed by surname (maximum two names);
- Authors filiation;
- Institution, Service, city or country where the work was developed;
- Financing and conflicts of interest;
- Name, address, telephone number and e-mail of the corresponding author;
- Short title for footer.

Page 2

- Title;
- Summary in Portuguese and English. Resume structure: a) Objectives b) Methods, c) Results d) Conclusions. Maximum of 842 characters (with spaces);
- Key words in Portuguese and English. Maximum of 5 keywords, according to Index Medicus: "Medical Subject Headings" (MeSH)

Page 3 and following

Original Articles and Reviews: text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusions, f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

Clinical cases: the text should contain the following headings: a) Introduction, b) Clinical, c) Discussion, d) References. Maximum 15.000 characters (with spaces) and should not exceed 8 figures and / or tables. Subtitles of figures and tables should not exceed 98 characters (with spaces).

Special Articles: text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusion,s f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

Health Services Research: the text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusions, f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

Images in Oncology: Not to exceed 6 figures. Should be sent in JPEG or TIFF - 300 dpi. Explanatory text should not exceed 2.500 characters (with spaces).

Letters to the Editor: Critical commentary to an article published in Portuguese Journal of Oncology. Maximum of 4.000 characters (with spaces).

References:

References should be numbered in order of appearance in the text and indicated in superscript.

Unpublished work, in meetings, or any communications unpublished data should be mentioned in brackets in the text.

The medical journals are referenced according to the abbreviations used Index Medicus.

In references with six or less all authors should be listed. In references with seven or more authors should be named the first three authors followed the Latin abbreviation et al.

References are the sole responsibility of the author(s).

Magazines and Journals

Surname and initial (s) of author (s). Title of article. Name of the journal year; Volume: Pages.

Ex.: Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 175–180.

Chapter in book

Name(s) and initial(s) of author(s) of chapter. Title of chapter. In: Name (s) and initial (s) of editor (s). Title of book. City: Name of publisher, year of publication: first to last page of the chapter.

Ex.: Remy J, Remy-Jardin M, Voisin C. Endovascular management of bronchial bleeding. In: Butler J (ed). *The Bronchial Circulation*. New York: Dekker, 1992; 667–723.

Books

Name(s) and initial(s) of author(s). Title of book. City: Name of publisher, year of publication: page(s) consulted [if applicable].

Ex.: Vainio H, Bianchini F, eds. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.

Electronic document

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER. Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (10 May 2011, date last accessed).

Tables:

Tables should be referenced in the text by Roman numerals in order of appearance. Each table should be presented on a separate page. At the bottom should submit a title and brief explanations of the abbreviations used.

Figures:

The figures include must be referenced throughout the text in Arabic numerals in the order they appear. Sending Format - JPEG or TIFF - 300 dpi.

Subtitles of figures and tables should not exceed 98 characters (with spaces)

Submission form

All manuscripts submitted to the Journal of Oncology Portuguese must be accompanied by a completed and signed form. Fill out, scan and send by e-mail to revista.oncologia@bloom.pt. This form is also available on the SPO website (www.sponcologia.pt) available to download and print for fulfillment and sending after scanning. For more information contact Paula Ribeiro – (+351) 217 611 010.

Title of the manuscript

Authors

Ethical approval for the research:

Yes No Not applicable

Possible conflict of interest

Yes No
 If yes, which _____

Contacts:

E-mail _____

Telephone/Mobile _____

I hereby confirm:

- That all authors have read and agreed to the submitted manuscript and that all are in agreement with their submission to the Portuguese Journal of Oncology.
- That the submitted manuscript is original and has not been published before.
- That after the manuscript submission it becomes the property of the Portuguese Journal of Oncology and the total or partial reproduction should be subject to authorization by the Portuguese Journal of Oncology.
- The authorization of disclosure of my personal data - name, specialty, workplace and e-mail – in the journal or on the website for any contact from readers.

Signature _____

Date _____

editorial



Iniciamos hoje a publicação da Revista Portuguesa de Oncologia (RPO), órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia. Pretendemos, com esta iniciativa, prestar mais um contributo para o desenvolvimento da Oncologia em Portugal.

Mais do que um órgão de informação da Sociedade, esta revista pretende ser uma plataforma de divulgação de conhecimento científico, produzido em Portugal e noutros países, assim como um veículo de comunicação e discussão dos diversos aspectos que envolvem o doente oncológico.

Neste primeiro número da RPO incluímos uma entrevista com Samuel Aparício, investigador português, radicado em Vancouver, Canadá, com carreira desenvolvida no Reino Unido, que nos oferece uma visão sobre a investigação científica e a situação portuguesa.

Nuno Miranda, diretor nacional do plano oncológico, oferece-nos a sua perspetiva sobre a evolução da Oncologia em Portugal, considerando o desafio colocado pelo incremento previsível da patologia oncológica nas próximas décadas.

Tal como afirma Samuel Aparício, na entrevista, é hoje fundamental integrar a investigação básica com a investigação clínica, o que se pode confirmar pelos artigos publicados neste número sobre a importância dos microRNA's no cancro do cólon.

Esperamos que o aparecimento deste primeiro número da RPO venha a estimular mais profissionais de saúde a apresentarem os seus trabalhos, as suas opiniões e a sua experiência.

Ricardo da Luz
Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia



visão
entrevista de fundo

Samuel Aparício

“Investigar é o caminho para a descoberta de algo fundamental”

A descodificação genómica não passou ao lado dos investigadores e profissionais de saúde portugueses que lidam diariamente com a Oncologia. O nome de Samuel Aparício, português e investigador da área da genómica, reconhecido mundialmente, salta à vista e levanta questões. A primeira das quais: quem é Samuel Aparício? A Revista Portuguesa de Oncologia falou com o investigador português a residir atualmente no Canadá e procurou respostas para as mais variadas questões pessoais e profissionais.

Revista Portuguesa de Oncologia (RPO) – O que é para si a investigação? Qual o sentimento da descoberta, da revelação científica?

Samuel Aparício (SA) – Para mim, investigar é o caminho para a descoberta de algo fundamental. Ser a pessoa que teve esse conhecimento pela primeira vez é o expoente máximo.

RPO – Em que momento do seu percurso de vida despertou o interesse pela investigação?

SA – A minha infância foi partilhada entre Portugal e o Reino Unido, mas a minha formação de base clínica e de investigação em ciência foi feita em Inglaterra. Entrei para a Faculdade de Medicina em Cambridge e foi nos últimos anos, na frequência das cadeiras mais básicas, que comecei por perceber que tinha um certo desejo e vontade de perceber mais sobre o porquê por detrás dos factos. Não ficava satisfeito com as explicações concretas e queria ir um pouco mais além. Queria conhecer as razões que levaram a que uma pessoa chegasse àquela conclusão e não a outra.

RPO – Foi sempre uma criança insatisfeita, a querer saber o porquê de tudo?

SA – Acho que fui sempre uma criança curiosa. Sempre me preocupei muito em saber de que forma funcionava o mundo e com questões muito relacionadas com a física. Aliás, a escolha de entrar para a faculdade e de estudar Medicina foi feita bastante tarde dado que nessa altura também tinha ao alcance estudar física.

RPO – Como se revelou o interesse pela investigação?

SA – Primeiro decidi que queria estudar Medicina e ser médico. Depois foi um longo percurso na formação clínica e, posteriormente, em investigação. Tive a sorte de ser muito influenciado por Sydney Brenner, um cientista de grande fama e uma figura peregrina na formação no campo da biologia molecular nos anos 60, quem recebeu, em 2002, um prémio nobel de Medicina. Sempre me identifiquei com a sua forma de pensar sobre os problemas e com as suas reflexões sobre a Biologia.



RPO – Sydney Brenner foi o seu grande mentor?

SA – Foi e é. Já não o vejo com a frequência de que gostava, mas ele continua a desafiar-me, a espicaçar-me, a refletir sobre se a qualidade do problema e o pensamento sobre o mesmo são as raízes fundamentais da investigação.

RPO – O salto da Física para a Medicina aconteceu como?

SA – Sempre me interessei pelas pessoas, em poder ajudá-las com base no conhecimento. Isso foi fundamental. Decidi que de entre qualquer trabalho que poderia ter iria certamente ter uma maior satisfação se trabalhasse diretamente com as pessoas. Foi por isso que escolhi ir para Medicina, para poder trabalhar com doenças, ao invés de seguir um ramo puro em termos de ciência ou investigação em Física. No entanto, o interesse pela área mantém-se.

RPO – Por quê Cambridge e por que não Portugal?

SA – A preferência fez parte de um percurso natural. Como já estava no Reino Unido a escolha mais óbvia para quem tinha interesse em estudar num campo científico era Cambridge, onde havia e continua a existir uma ligação forte entre o ensino e a prática em Medicina, bem como com a investigação. Estes motivos foram para mim fatores decisivos dado que me possibilitaram estudar Medicina a par e passo com conhecimento adquirido na investigação e no laboratório.

RPO – Portugal tem tido um grande destaque ao nível da investigação com a publicação de diversos artigos em publicações internacionais com elevado impact factor aliada a um aumento da investigação realizada nos centros nacionais. Enquanto português a residir no estrangeiro, qual a sua perceção face ao trabalho que os investigadores portugueses têm

realizado? É reconhecido lá fora ou os investigadores vêm-se obrigados a emigrar para que a sua investigação seja, de facto, reconhecida a nível internacional?

SA – A investigação feita em Portugal tem aumentado o seu impacto de forma progressiva a nível mundial e é cada vez mais reconhecida em todas as áreas, sem que seja um fenómeno mais relacionado com investigação básica ou aplicada. É um desenvolvimento que se tem manifestado há cerca de 20 anos fruto de uma grande propaganda que anunciou a necessidade de se enviarem estudantes para o estrangeiro para realizarem doutoramentos, por exemplo. No entanto, quando a nível internacional em alguns centros isto ainda faz algum sentido, em Portugal há investigação de qualidade internacional onde a formação é perfeitamente viável. Porém, preocupa-me que nestes tempos de austeridade, esse nascimento de ciência seja encurtado com os cortes.

RPO – A falta de financiamento é uma grande preocupação...

SA – Sim, sem dúvida. E embora se verifique uma consolidação das sociedades científicas e as instituições que apoiam a investigação em Portugal, a verdade é que este crescimento de viabilização da investigação em Portugal nos últimos 20 anos é ainda muito frágil. E isso é muito preocupante.

RPO – Em Inglaterra está mais que implementado um sistema de angariação de fundos. Acha que se Portugal conseguisse transpor alguns destes exemplos internacionais na procura de financiamento, tal seria uma mais-valia para a investigação realizada em Portugal?

“A investigação feita em Portugal tem aumentado o seu impacto de forma progressiva a nível mundial e é cada vez mais reconhecida em todas as áreas, sem que seja um fenómeno mais relacionado com investigação básica ou aplicada.”

SA – Sim, sem dúvida. No Reino Unido e no Canadá o conceito da caridade e de doações são um fator muito importante. A minha atual inserção em Vancouver, no Canadá, está muito relacionada com a função da própria Fundação local e foi um fator decisivo para sair de Inglaterra. Não só traz financiamento, como estabelece também uma ligação com a população de doentes, com a população em geral e é estimulante em várias situações. Parece-me que é uma característica que não é muito comum em Portugal.

RPO – Está inserido num polo universitário com ligações à Faculdade de Medicina e a um Hospital? É um modelo que funciona no Canadá? Esta relação tridimensional entre a formação, a prática clínica e a investigação é importante?

SA – Sim, estas ligações são fundamentais e muito importantes. Tanto na forma como os clínicos se relacionam com os biólogos para poderem alcançar a possibilidade de investigar, os biólogos precisam de se sentir informados sobre a realidade. É muito difícil para quem estuda uma doença fazê-lo sem ter acesso aos doentes.

RPO – A relação entre a investigação básica, clínica e translacional acaba por ser um contínuo?

SA – Sim e esta relação partilhada é muito importante. O elemento mais decisivo no nosso ambiente são as doações e as fundações que fazem o *fund raising* com base na população porque tanto no Reino Unido, como no Canadá, o investimento só do Governo não chega para viabilizar o sistema. Contudo, tirando as grandes fundações, como é o caso da Fundação Champalimaud e a Gulbenkian, é uma característica que não está muito desenvolvida em Portugal.

RPO – Como nasceu o interesse pela investigação direcionada para o cancro de mama?

SA – Estas decisões são sempre complexas. Estive em Cambridge como estudante. A parte da formação em Medicina Interna foi feita em Londres. Depois regresssei a Cambridge onde permaneci durante 14 anos. E era feliz! No entanto, chegou a altura em que tive de ponderar para que direção é que queria crescer, evoluir. Apercebi-me dessa oportunidade quando tive uma ligação mais forte entre a ciência básica e a parte clínica, sobretudo em cancro de mama.

Esta doença tem, para mim, um significado muito pessoal. Perdi a minha mãe com cancro de mama metastático aos 55 anos. Por isso, quando me apercebi que havia financiamento que tornava possível a ligação entre a investigação clínica e básica, agarrei a oportunidade e não a deixei fugir. Foi uma decisão acertada e tem sido muito interessante.

Quem é Samuel Aparício?

Samuel Aparício é uma pessoa simples, com gostos simples. Considera a sua família o seu maior *hobby* e a sua maior preocupação. Natural de Lisboa, com “quarenta e tal anos” (afirma misterioso e sorridente) é casado com uma médica na área de cuidados paliativos em Vancouver, é pai de quatro filhas que falam algum português e têm aprendido espanhol: Maria (17 anos), Ana Luísa (15 anos), Cláudia (12 anos) e Sofia (8 anos). As férias de Verão são passadas em Portugal.

Samuel Aparício gosta de fazer esqui com a família e tem como paixão a música que também o ajuda na busca do conhecimento. Diz não ser esquisito e gostar de todos os estilos de música, dependendo do momento e do estado de espírito. Mas confessa que se há momentos em que está no gabinete e necessita de alguma paz a preferência vai para a música clássica, com Bach e Chopin nos seus favoritos, outros há em que o dinamismo impera a par e passo com rock ou jazz “animado”.



“Claro que um dia gostaria de fazer alguma coisa cá em Portugal. Mas ainda estou à espera da oportunidade certa...”

viabilização para a descodificação inteira do genoma do cancro. Isto podia parecer ficção científica há cinco anos, mas estes avanços vão possibilitar, e muito, um maior conhecimento não só da parte clínica, mas também da parte básica do cancro.

E, de facto, o impacto já se está a sentir. Prova disso são alguns resultados que advêm de ensaios clínicos que têm atestado a utilidade prática da descodificação. Esperamos que nos próximos três a cinco anos haja uma forte ligação entre as terapêuticas específicas e alterações no genoma e isso certamente que vai modificar a forma como pensamos e enquadrámos os tratamentos.

RPO – Se algum dia lhe apresentassem uma proposta para regressar a Portugal, o que é que o faria ponderar?

SA – Uma questão muito prática: onde é que faço sentido? Há cerca de 10 anos pensei em estabelecer-me em Portugal com uma carreira científica. Mas cheguei à conclusão não teria possibilidade de desenvolver em Portugal a ciência de que gostaria. Entretanto, o panorama em Portugal já mudou e a situação atual é diferente. A ciência também se alterou. É difícil responder concretamente à questão por que as situações são todas diferentes. Nunca pensei saltar para Vancouver e já lá estou há sete anos. Claro que não penso ficar lá para sempre, mas para já faz sentido, enquanto conseguir ter um programa em que sinto que estou a progredir. Se o trabalho que tenho efetuado deixar de fazer sentido ou se aparecer uma nova oportunidade com perguntas fundamentais que unam a ciência e a medicina, muito bem. É uma decisão que a ser ponderada envolve muitos fatores. Mas essencialmente com a possibilidade de se fazer a ponte entre a investigação básica e a clínica e, eventualmente, com questões pragmáticas como é o caso de financiamento. Claro que um dia gostaria de fazer alguma coisa cá em Portugal. Mas ainda estou à espera da oportunidade certa...

RPO – O que é o estudo genómico?

SA – Os últimos 50 anos mostraram que o genoma contém o conhecimento básico da nossa informação quantificada. A sequência de base de dados de ADN determina as proteínas, a sua estrutura, como são expressas. É o paradigma fundamental que existe na biologia. No caso específico do cancro as mutações existentes no genoma estão relacionadas com alterações das proteínas ou expressão na estrutura da proteínas e de raiz é uma doença em que o conhecimento tem de ser baseado no genoma.

RPO – De que forma é que a genómica poderá ajudar no tratamento oncológico e, nomeadamente, no cancro de mama? Quais são as suas perspectivas atuais e futuras?

SA – Atualmente há alguns tratamentos em cancro de mama que já têm uma base genómica. A proteína HER2 e os testes clínicos realizados sobre a amplificação, ou não, desse gene, têm uma base genómica. Nos últimos três anos as tecnologias têm atingido um elevado nível elevado com uma consequente forte

opinião do especialista

Nuno Miranda

Diretor do Programa Nacional das Doenças Oncológicas



A Oncologia e os desafios que enfrenta

Os desafios que a Oncologia enfrenta, na próxima década, irão marcar profundamente a sociedade. Na União Europeia, durante a próxima década, a previsão realizada pelo IARC e tendo como base apenas o efeito do envelhecimento da população, determina um aumento dos novos casos de cancro em 13,7%.

As previsões para Portugal são semelhantes (12,6%) tendo nós a obrigação de nos preparar para acomodar este aumento de necessidade de cuidados. Por outro lado, a sobrevivência dos doentes com cancro tem também vindo a aumentar, graças a múltiplos fatores, entre os quais o desenvolvimento científico e o empenhamento dos profissionais, sendo crescente uma nova população, os sobreviventes de cancro, com problemas clínicos e sociais particulares.

O cancro é a doença do futuro (e do presente) e, para além de uma perspetiva multidisciplinar clínica, reclama em voz cada vez mais alta uma abordagem política e social concertada, para além dos muros das estruturas de saúde.

Quando se discute o problema do cancro em Portugal é preciso ter claro que as nossas taxas de incidência e de sobrevivência são semelhantes às médias da União Europeia e que temos profissionais dedicados e competentes.

As intervenções na prevenção e no diagnóstico precoce são cada vez mais necessárias, devendo a nossa ação centrar-se sobre os anos de vida perdidos. Seguramente que o alvo prioritário é o consumo de tabaco, pela relevância epidemiológica e pelo efeito benéfico indiscutível da cessação tabágica. A cultura de estilos de vida saudável é particularmente difícil, sendo uma batalha de longo prazo, em que só iremos ver os benefícios nas gerações mais novas. Já atingimos uma cobertura invejável na vacinação para hepatite B e HPV, havendo óbvias as necessidades de extensão dos programas de rastreio em curso.

O aumento progressivo dos preços dos medicamentos, de difícil explicação pelo menor tempo de investigação e mais curto período de aprovação, empurra-nos para uma situação insustentável. A inovação (muitas vezes confundida com a novidade) surge a uma velocidade crescente e estamos hoje a colher os frutos de três décadas de investigação básica e translacional, com a transformação de mecanismos biológicos em alvos terapêuticos, com sucesso variável.

Alguns medicamentos, verdadeiramente inovadores, vieram transformar o curso de algumas doenças, com ganhos significativos, tanto em quantidade como em qualidade de vida. São exemplos paradigmáticos o mieloma múltiplo ou o cancro da mama Her2+.

Devemos ser particularmente cuidadosos no escrutinar das reais vantagens de novos medicamentos ou de novas indicações, já que assistimos simultaneamente à introdução de drogas com benefícios muito modestos, em que apenas se demonstra a não inferioridade em relação ao comparador, e com toxicidades significativas, particularmente quando transpostas da situação ideal do ensaio clínico para a prática diária.

É essencial mantermos a capacidade de acomodarmos a inovação, e esta capacidade vai em muito depender da diminuição dos preços dos medicamentos fora da proteção de patente, em que o investigador já foi ressarcido pelos custos em investigação.

Quando se discute o problema do cancro em Portugal é preciso ter claro que as nossas taxas de incidência e de sobrevivência são semelhantes às médias da União Europeia e que temos profissionais dedicados e competentes.

Podemos e devemos evoluir, nos modelos de tomada de doentes a cargo, nos processos organizacionais, na interligação entre estruturas, em tornar o sistema mais amigável e mais transparente.

Mais do que grandes decisões precisamos de concertação local, fluidez na informação entre os diversos intervenientes (não esquecer os cuidados primários), trabalhar em rede e não em pirâmide.

13°

CONGRESSO NACIONAL DE ONCOLOGIA
14 a 16 novembro 2014

Porto

13° CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA
14 a 16 novembro 2014

Organização



www.sponcologia.pt

Secretariado





publicação
científica

artigos originais

Carcinoma Ductal *In Situ*: O dilema da decisão

Ductal Carcinoma In Situ: The dilemma of the decision

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Data de Submissão: 18 de março de 2013

Data de Aceitação: 25 de março de 2013

Autores

Cláudia Araújo¹; Fernando Castro²;
Joaquim Abreu de Sousa³

Instituições

¹ Assistente hospitalar de Cirurgia Geral;

² Assistente hospitalar graduado de Cirurgia Geral;

³ Diretor do Serviço de Oncologia Cirúrgica.

Filiação

Serviço de Oncologia Cirúrgica do Instituto Português do Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE

Correspondência

Cláudia Araújo
IPO Porto FG, EPE
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200 – 072 Porto
Tel: 964 170 988
E-mail: claudia.araujo@ipporto.min-saude.pt

Resumo

Objetivos: O carcinoma ductal in situ está envolto em controvérsias. Os autores analisam a experiência da instituição no tratamento destas lesões.

Métodos: Revisão dos processos clínicos de 200 mulheres tratadas entre 2000 e 2005.

Resultados: A cirurgia inicial foi a mastectomia total em 57% dos casos e a mastectomia parcial (MP) em 43%. A reintervenção (38%) foi mais comum nas doentes sem diagnóstico pré-operatório ($p < 0,001$). Um terço das doentes tinham lesões proliferativas de alto risco (LPA) associadas. No grupo da MP, a recorrência local foi de 8%, mais frequente sob a forma invasora e em doentes não submetidas a radioterapia ou com LPA associadas.

Conclusão: A caracterização histológica pré-operatória destas lesões otimiza o tratamento cirúrgico. A definição do papel das LPA na recorrência poderá ajudar na decisão terapêutica.

Palavras-chave: CDIS; Cirurgia; Radioterapia; Lesões proliferativas de alto risco.

Abstract

Objectives: Ductal carcinoma in situ is shrouded in controversy. The authors analyze the institution's experience in the treatment of these lesions.

Methods: A review was done of the clinical records of 200 women treated between 2000 and 2005.

Results: The initial surgery was a total mastectomy in 57% of cases and partial mastectomy (PM) in 43%. The reintervention (38%) was more common in patients without preoperative diagnosis ($p < 0,001$). One third of the patients had proliferative high-risk lesions (PHRL). In the PM group, the local recurrence was 8%, most frequently as an invasive form and in patients not undergoing radiotherapy or with PHRL.

Conclusion: The preoperative histological characterization of these lesions optimizes surgical treatment. The definition of the role of PHRL in recurrence could help in the therapeutic decision.

Keywords: DCIS; Surgery; Radiotherapy; Proliferative high-risk lesions.

Introdução

O Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) representa um espectro complexo de lesões patológicas com potencial maligno incerto, cuja história natural da doença não tratada não é verdadeiramente conhecida. Fruto da implementação de programas de rastreio de cancro de mama, a incidência desta patologia tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. A relevância clínica deste diagnóstico é, contudo, incerta. Ao contrário da doença invasiva, no CDIS a proliferação de células com aparência maligna dos ductos e unidades lobulares terminais ainda

não ultrapassou a membrana basal e pode nunca o fazer. Alguns CDIS são verdadeiros precursores da doença invasiva, mas a percentagem de CDIS não tratados que progredirá para cancro da mama invasor é desconhecida. Certo é, no entanto, que estas mulheres têm um risco de cancro invasor substancialmente maior e, no limite, tratar o CDIS é prevenir doença invasora¹⁻².

O tratamento do CDIS está ainda repleto de controvérsias. As opções variam desde a exérese local com ou sem radioterapia até à mastectomia total. O objetivo é a resseção completa da doença com margens livres, com ótimo resultado estético e com risco mínimo de recidiva. Os resultados conseguidos com a mastectomia são inquestionáveis, com taxas de recorrência local que rondam o 1%. O preço a pagar é, no entanto, o da mutilação mesmo que minimizada com a reconstrução imediata. Na ausência de evidência de que a recorrência local tenha impacto significativo na sobrevivência global das doentes, na era moderna do tratamento do cancro da mama, a cirurgia conservadora com radioterapia tem sido adotada como tratamento *standard* do CDIS. Mas mesmo aqui existem temas de debate: que margens devemos ambicionar? Que mulheres poderemos poupar à radioterapia? E a quem deveremos oferecer quimioprevenção? Porque as orientações atuais de diagnóstico e tratamento do CDIS têm impacto emocional e físico neste universo de doentes, seria crucial desenvolver métodos de estratificação de risco validados que fundamentassem a decisão terapêutica¹⁻².

O aumento da incidência, a sua heterogeneidade biológica e a contínua controvérsia sobre o seu tratamento, fazem do CDIS uma entidade desafiante.

Métodos

Duzentas mulheres com CDIS foram tratadas consecutivamente no Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005. O processo clínico destas doentes foi consultado retrospectivamente para registo de dados demográficos, imagiológicos, anátomo-patológicos e terapêuticos. Todas as mulheres estavam no estadiamento 0 do *American Joint Committee on Cancer* (Tis N0 M0). No entanto, 15 mulheres (8,3%) tinham história prévia de neoplasia maligna da mama e essas foram incluídas na análise. Doentes com CDIS e microinvasão, tumores invasores com CDIS, ou metastização ganglionar ao diagnóstico foram excluídos deste estudo.

No período em análise, as doentes com patologia mamária suspeita foram estudadas por mamografia, ecografia mamária e galactografia nos casos em que a apresentação clínica era a escorrência mamilar. O recurso à ressonância magnética foi esporádico. A marcação pré-operatória de lesões infraclínicas foi sempre feita por guia metálico. No caso de apresentação imagiológica sob a forma de microcalcificações ou densidade assimétrica, a avaliação intraoperatória das margens de resseção passava exclusivamente pelo controlo radiológico, não sendo efetuados cortes de congelação. Na instituição, a biópsia de gânglio sentinela (GS) no contexto de CDIS é realizada nos casos em que existe risco elevado de coexistência de doença invasora (lesões extensas, de alto grau ou com

apresentação nodular) e nos casos de mastectomia total que impossibilita a realização do GS ulterior. A informação histológica das peças operatórias era a original e não foi solicitada qualquer revisão anátomo-patológica. É prática da instituição iniciar a radioterapia adjuvante cerca de quatro a seis semanas após o tratamento cirúrgico. Nas doentes submetidas a cirurgia conservadora, toda a mama foi irradiada com campos tangenciais e algumas fizeram ainda um boost adicional à loca cirúrgica. No entanto, pormenores relativos à irradiação como os campos e a dose atribuída não foram registados.

A recorrência local foi definida no caso da cirurgia conservadora como a evidência de doença *in situ* ou invasora na mama tratada, independentemente do quadrante. No caso da mastectomia total, definiu-se recorrência local como a evidência de doença *in situ* ou invasora nos retalhos da mastectomia.

A análise estatística foi executada com o apoio do suporte informático *SPSS Software for Windows* (18.0; SPSS INC., Chicago, IL). O teste qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* foram usados para comparar variáveis categóricas. As curvas de sobrevivência foram calculadas pelo método de *Kaplan-Meier* e as diferenças pesquisadas pelo teste de *log rank*. Foram considerados significativos os valores de *p* inferiores a 0,05.

Resultados

No período em análise foram tratadas na instituição 200 doentes do sexo feminino cuja mediana de idade foi de 56 anos, a variar entre os 26 e os 85 anos. As características das doentes, dos tumores e dos tratamentos são apresentadas na tabela I.

A maioria das doentes foi diagnosticada na sequência de uma mamografia de rastreio: 153 doentes (76,5%) estavam assintomáticas à data do diagnóstico e a apresentação imagiológica mais comum foi na forma de microcalcificações (n=135; 67,8%). No grupo de doentes com sintomas, a queixa mais frequente foi o aparecimento de um nódulo (n=32; 16%) ou a escorrência mamilar (n=11; 5,5%).

Em 112 doentes (56%) existia o diagnóstico pré-operatório de CDIS. O tratamento inicial foi a mastectomia parcial (MP) em 149 doentes (74%) e a mastectomia total (MT) em 51 (26%). Após avaliação histológica definitiva da peça operatória, 76 doentes do grupo da MP foram reoperadas (taxa de reintervenção de 38%). Destas, 55 doentes (72,4%) tinham evidência de doença residual. A taxa de reintervenção foi significativamente maior no grupo de doentes que não tinha diagnóstico pré-operatório de malignidade (p<0,001)(figura 1). Encontrou-se ainda relação estatisticamente significativa (p<0,001) entre o tamanho do tumor e a taxa de reintervenção, sendo esta de 54% no grupo de doentes com CDIS maior que 4 cm (figura 2). O tratamento cirúrgico definitivo foi a cirurgia conservadora em 87 doentes (43%) e a MT em 113 (57%) doentes. No grupo de doentes submetidas a mastectomia total, 24 doentes (12%) foram reconstruídas no mesmo tempo operatório. Todas as doentes foram tratadas com o máximo de três cirurgias: 124 (62%) efetuou apenas uma cirurgia; 69 doentes (34,5%) foram operadas duas vezes e 7 doentes (3,5%) foram submetidas a três intervenções.

Tabela I: Características gerais dos doentes, tumores e tratamentos

Idade	<40 anos	12 (6%)	
	40 – 60 anos	108 (54,3%)	
	>60 anos	79 (39,5%)	
HPCM	Não	185 (91,7%)	
	Sim	15 (8,3%)	
HFCM	Não	161 (80,5%)	
	Sim	39 (19,5%)	
Sintomas	Não	153 (76,5%)	
	Sim	47 (23,5%)	
Imagem	Microcalcificações	135 (67,8%)	
	Nódulo	41 (20,8%)	
	Densidade assimétrica	12 (6%)	
Lateralidade	Direita	87 (43,5%)	
	Esquerda	113 (56,5%)	
Diagnóstico Pré-operatório	Não	88 (44%)	
	Sim	112 (56%)	
Cirurgia inicial	Mastectomia parcial	149 (74%)	
	Mastectomia total	51 (26%)	
Cirurgia definitiva	Mastectomia parcial	87 (43%)	
	Mastectomia total	113 (57%)	
Cirurgia axilar	Nenhuma	123 (62%)	
	BGS	41 (21%)	
	EA	36 (18%)	
	EA	36 (18%)	
Extensão patológica	≤15mm	57 (28,5%)	
	16 – 40mm	85 (42,5%)	
	≥40mm	46 (28%)	
	Misto	71 (38,8%)	
Subtipo histológico	Cribriforme	43 (28,5%)	
	Sólido	27 (14,8%)	
	Comedo	22 (12%)	
Grau	Baixo	44 (22%)	
	Intermédio	72 (36%)	
	Alto	80 (40%)	
Necrose	Não	95 (47,5%)	
	Sim	99 (49,5%)	
Margens	<1mm	3 (3,4%)	
	1 – 9mm	44 (50,5%)	
	≥10mm	33 (37,9%)	
Recetores hormonais	Negativos	7 (3,5%)	
	Positivos	23 (11,5%)	
	Não pesquisados	161 (80,5%)	
LPAR	Não	136 (68%)	
	Sim	53(26,5%)	
Radioterapia	Mastectomia parcial	Não	24 (27,6%)
		Sim	63 (72,4%)
	Mastectomia total	Não	94 (83%)
		Sim	19 (17%)
Hormonoterapia	Não	173 (86,5%)	
	Sim	27 (13,5%)	

HPCM - história pessoal de cancro da mama; HFCM - história familiar de cancro da mama; BGS - biópsia de gânglio sentinela; EA - esvaziamento axilar; LPAR - lesões proliferativas de alto risco

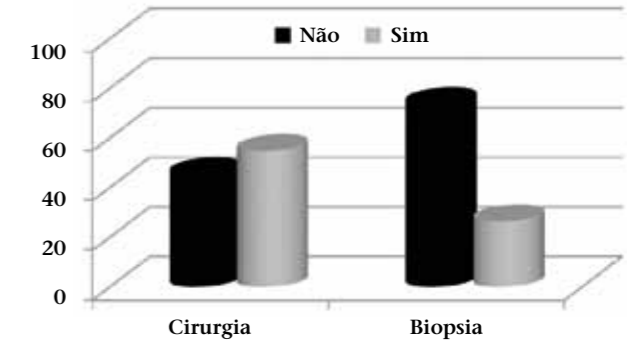


Figura 1: Reintervenção e técnica diagnóstica (p<0,001)

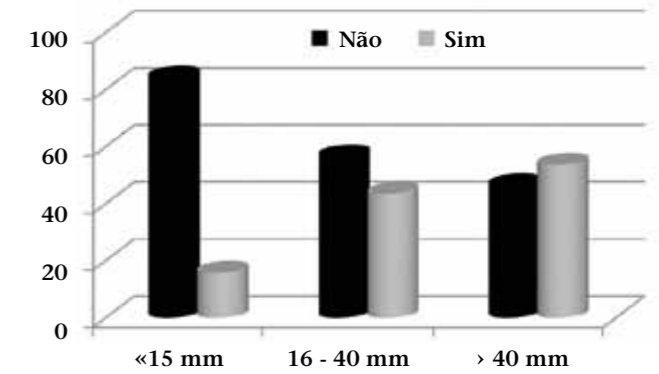


Figura 2: Reintervenção e tamanho do tumor (p<0,001)

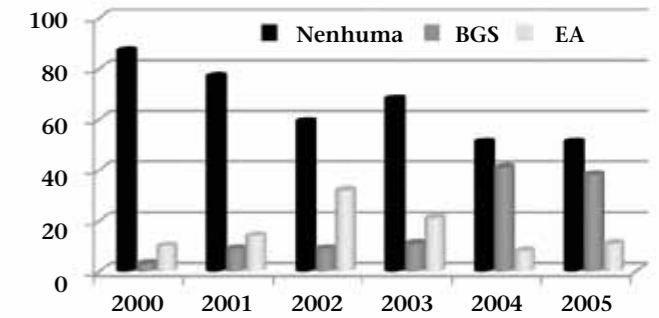


Figura 3: Evolução da cirurgia axilar nos 6 anos em análise

Em 123 doentes (62%) não foi efetuado qualquer procedimento de estadiamento ganglionar. A biópsia de gânglio sentinela (BGS) foi realizada em 41 doentes (21%) e 36 (18%) efetuaram esvaziamento axilar (EA). Ao longo dos seis anos em estudo a percentagem de doentes tratados com EA foi diminuindo enquanto a BGS se tornou um procedimento mais frequente (figura 3). O EA correlacionou-se com o tipo de cirurgia mamária (p<0,001), tendo sido realizado quase sempre no contexto de mastectomia total e nos casos em que havia suspeita clínica de metastização ganglionar. Em nenhuma destas doentes foi confirmada histologicamente doença ganglionar.

A mediana do tamanho do CDIS foi de 27mm, variando entre 2 e 134mm. No grupo de doentes tratada com mastectomia parcial a mediana do tumor foi de 15mm (2–60mm) enquanto no grupo de doentes submetidas a mastectomia total a mediana foi de 40mm (2–134mm). As restantes características anátomo-patológicas estão descritas na tabela I. No universo da cirurgia conservadora, 33 doentes (38%) tinham margens de ressecção iguais ou superiores a 10mm e em 44 doentes (51%) as margens variaram entre 1 e 9mm. Três doentes (3,4%) foram tratadas com margens positivas por terem recusado cirurgia adicional. A presença de lesões proliferativas de alto risco (LPAR) como a hiperplasia ductal atípica, o carcinoma lobular *in situ*, a hiperplasia lobular atípica e a atipia plana foram identificadas no tecido mamário restante em 26,5% dos casos. Na análise univariada, as doentes submetidas a cirurgia conservadora e com LPAR revelaram um risco aumentado de recidiva local (p=0,02). Efetuaram radioterapia complementar 72,4% das doentes submetidas a MP e 17% das doentes tratadas com MT. Foram propostas para quimio-prevenção 27 doentes (13,5%). A mediana do seguimento foi de 65,8 meses. Neste período ocorreram sete recorrências locais (8%), todas no grupo da cirurgia conservadora (figura 4) e nenhuma no grupo da mastectomia total (p=0.002). O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal invasor (5 casos; 71%). Encontrou-se relação com significado estatístico entre o risco de recidiva local e a ausência de radioterapia após excisão alargada (p=0.002). Outras variáveis habitualmente associadas a recidiva local em doentes tratadas por CDIS como a idade, a apresentação sintomática, o tamanho do CDIS, a necrose e as margens não revelaram, na análise univariada, ter impacto estatístico. No grupo da mastectomia total, duas doentes desenvolveram doença ganglionar e/ou à distância (dois e cinco anos depois) pressupondo uma taxa de 1% de invasão não diagnosticada. Seis doentes do total da amostra (3%) vieram a manifestar doença na mama contralateral. A sobrevivência global aos cinco anos foi de 95% não tendo nenhuma mulher falecido por cancro da mama.

Discussão

O aumento da incidência de CDIS está consistentemente associado ao aumento do rastreio mamográfico. Nesta série, um recuo de mais de 10 anos poderia justificar o relativo baixo número de casos de CDIS puro, assim como uma percentagem inferior à esperada de doentes assintomáticos³⁻⁴.

Sobretudo nos anos iniciais a que esta revisão diz respeito a biopsia excisional com objetivo diagnóstico não era infrequente (44% de doentes operadas sem diagnóstico histológico pré-operatório). É hoje prática clínica na instituição, a obrigatoriedade da caracterização pré-operatória de todas as lesões imagiológicamente suspeitas. As doentes são submetidas a biopsia estereotáxica ou ecoguiada de acordo com a apresentação imagiológica, com repetição da biopsia no caso de esta ser inconclusiva ou se os achados patológicos não forem concordantes com os dados clínicos e imagiológicos⁵⁻⁶. No ano de 2009, 80% das doentes com CDIS tratadas na instituição foram diagnosticadas pré-operatoriamente (dados não publicados). A evidência sugere que esta estratégia reduz o número de cirurgias necessárias para o tratamento definitivo, como confirmam os dados desta revisão⁷⁻⁸. A correta avaliação pré-operatória da extensão do CDIS é uma questão central no tratamento da doença. A subavaliação, por métodos de imagem, da verdadeira extensão da doença é um problema classicamente associado à taxa de reintervenções. A maioria destas mulheres foi avaliada por mamografia, mas a extensão das microcalcificações neste exame frequentemente subestima o verdadeiro tamanho do tumor, particularmente nos casos de CDIS de baixo grau em que áreas substanciais de doença podem não conter microcalcificações⁹⁻¹⁰. A maioria dos estudos demonstra que a RM é mais sensível que a mamografia na deteção de multicentricidade no CDIS, contudo existem dados limitados quanto à especificidade da RM neste contexto. Os resultados de estudos comparando a RM com a mamografia e a análise patológica na avaliação da extensão do CDIS são, ainda hoje, inconsistentes¹. Na instituição, este exame é usado de forma muito limitada neste cenário¹. A suportar esta afirmação estão os dados da instituição relativos a doentes com CDIS tratados em 2009, com todos os métodos de imagem disponíveis, em que 80% das doentes foi inicialmente submetida a cirurgia conservadora e 69% destas reintervencionadas, existindo doença residual em mais de metade dos casos (dados não publicados). A percentagem de doentes submetidas a três cirurgias foi inferior a 10%, tal como preconizado nas recomendações europeias¹¹. O grande dilema da decisão coloca-se, no entanto, no momento da proposta terapêutica. Um espectro de doença variando desde lesões proliferativas até ao carcinoma invasor está bem estabelecido, com a hiperplasia e a hiperplasia atípica a preceder o CDIS que por sua vez pode ser a lesão precursora da doença invasora¹². A evidência de que o CDIS pode progredir para carcinoma invasor é sugerida pela semelhança da sua biologia e do perfil de marcadores moleculares e genéticos, o que

substancia o conceito de doença progressiva¹³. Assim, não tratar parece ser o mesmo que não prevenir doença invasora e esta não é uma opção válida para a maioria das doentes. Ajustar a radicalidade do tratamento a este conceito revela-se, no entanto, uma tarefa complexa. A mastectomia foi até meados da década de 80 o tratamento de eleição do CDIS com taxas de recorrência muito baixas. Esta opção foi desafiada pela disseminação da mamografia de rastreio e consequente deteção de cancro da mama em fases muito mais iniciais. Por outro lado, o papel da mastectomia no tratamento do cancro invasor foi questionado com os resultados de sobrevivência semelhantes proporcionados pela abordagem conservadora¹⁴. Resulta portanto paradoxal recorrer a cirurgia mais extensa e radical para tratar doença pré-invasiva do que para tratar doença invasiva. Nenhum estudo prospetivo randomizado comparou, no entanto, os resultados da mastectomia com os da cirurgia conservadora para o CDIS. Uma meta-análise de estudos publicados até 1998 descrevia taxas de recorrência local de 22,5% (95% IC = 16,9% a 28,2%), 8,9% (95% IC = 6,8% a 11%), e 1,4% (IC 95% = 0,7% a 2,1%) para a exérese alargada, a exérese com radioterapia e a mastectomia respetivamente¹⁵. Embora vários estudos sugiram a redução do risco de recorrência com a mastectomia versus a cirurgia conservadora, a ausência de diferença na sobrevivência entre as duas opções fez com que a mastectomia fosse questionada e está hoje reservada para doença extensa ou multicêntrica, contraindicação para terapêutica conservadora ou preferência da doente¹⁶⁻¹⁸. A opção pela exérese alargada apenas, em doentes de baixo risco é atrativa mas não está ainda sustentada por dados prospetivos e não está claro que doentes poderão ser poupados à radioterapia. Três ensaios randomizados foram realizados para esclarecer o papel da radioterapia no tratamento do CDIS no contexto de cirurgia conservadora: o NSABP B-17, EORTC 10853 e o UK *Coordinating Committee on Cancer Research* (UKCCCR)¹⁹⁻²². A conclusão dos três estudos é praticamente a mesma: a realização de radioterapia após cirurgia conservadora reduz a recorrência local em 50%. Doentes com CDIS de alto grau e margens positivas são os que mais beneficiam da radioterapia. O papel da radioterapia após mastectomia é controverso²³⁻²⁴. Na nossa série foram consideradas para radioterapia após mastectomia total doentes com CDIS extenso ou com margens insuficientes e com outras características desfavoráveis adicionais, como a idade jovem, o alto grau nuclear ou a presença de comedonecrose. Apesar das limitações inerentes ao carácter retrospectivo desta análise, é possível a confirmação dos resultados descritos na literatura: ótimos resultados após mastectomia total; maior risco de recidiva local após exérese alargada sem radioterapia e recidiva frequente sob a forma de carcinoma invasor, sem impacto na sobrevivência global. Assim, na perspetiva de que estamos a tratar um grupo heterogéneo de lesões e não apenas uma única entidade, e porque as doentes manifestam grande variedade de necessidades psicossociais que devem ser ponderadas no momento da decisão, é óbvio que não há apenas uma opção terapêutica para todas as formas de CDIS ou aplicável a todas as doentes. O esvaziamento axilar no CDIS é desnecessário. A subavaliação de um possível componente invasor no material de biopsia e o progressivo refinamento da técnica de biopsia de gânglio sentinela com subsequente baixa morbidade, levou à recomendação do mapeamento linfático em alguns casos de CDIS²⁵. No caso das doentes propostas para mastectomia a realização de biopsia de GS ulterior poderá ser impossível se for diag-

nosticada doença invasora no exame histológico definitivo. No entanto, a incidência de metástases ganglionares axilares no CDIS é baixa, variando entre 1% e 2% e a relevância clínica desse facto é desconhecida uma vez que na sua grande maioria são micrometástases ou *isolated tumor cells*²⁶. Assim sendo, até a biopsia de gânglio sentinela pode ser excessiva representando sobretratamento. Em doentes com lesões extensas, de alto grau, do tipo comedo, com necrose, ou apresentação nodular, a probabilidade de invasão não diagnosticada é maior e esta questão deve ser equacionada. Confrontando os dados relativos à cirurgia axilar nas doentes com CDIS tratadas no início e no final da década de 2000, observamos uma mudança significativa. No início da década tinhamos taxas de EA que rondavam os 20%, enquanto na amostra de 2009 nenhuma doente com CDIS foi submetida a EA, ainda que 68% dos casos tenha efetuado biópsia de gânglio sentinela de gânglio sentinela, taxa diretamente relacionada com a percentagem de doentes submetidas a mastectomia total (50%) (dados não publicados). A incidência de lesões proliferativas, tais como a hiperplasia ductal atípica, alterações colunares e a neoplasia lobular (hiperplasia lobular atípica e o carcinoma lobular *in situ*) associadas ao cancro da mama pode chegar a 23%, no entanto a relevância dessas lesões na história natural do CDIS e no risco de recorrência ipsilateral é, mais uma vez, desconhecida. A evidência é escassa mas sugere que as mulheres com CDIS tratado com cirurgia conservadora e LPAR na margem de ressecção apresentam um risco significativamente maior de recorrência local ou doença contralateral. Não deixa de ser interessante termos constatado essa relação, mesmo que numa simples análise univariada. Não há consenso sobre o que fazer com esta informação, mas fará sentido que estas mulheres sejam consideradas para estratégias de redução de risco adicional, incluindo cirurgia adicional, a radiação ou a quimio-prevenção²⁷⁻²⁹. O tamoxifeno é atualmente o único agente sistémico aprovado pela FDA para prevenção da recorrência local no CDIS. A evidência demonstra o benefício do tamoxifeno nos CDIS com expressão de recetores de estrogénio, já que vários estudos randomizados mostraram que este reduz o risco de carcinoma invasor na mama ipsilateral ou contralateral, sem no entanto haver ganho de sobrevivência³⁰. Na instituição, este fato é ponderado tendo em conta os efeitos secundários associados à hormonoterapia e o risco efetivo de cada mulher, não havendo uma prática generalizada de quimio-prevenção.

Conclusões

A caracterização histológica pré-operatória de uma lesão imagiológicamente sugestiva de CDIS otimiza o tratamento cirúrgico, reduzindo o número de intervenções. O tratamento do CDIS deve ser decidido em função da combinação dos achados clínicos, imagiológicos e patológicos, balanceados com as necessidades e expectativas da doente, referentes à necessidade de controlo da doença, autoimagem e outros fatores que interferem com a sua qualidade de vida. As lesões proliferativas de alto risco estão associadas a um maior risco de recidiva ipsilateral nas mulheres tratadas com cirurgia conservadora, e assim, estas devem ser consideradas para estratégias adicionais de redução de risco.

Mastectomia Parcial	Idade (anos)	Sintoma	Margem (mm)	VNPI	RT	HT	LPAR	REC
Caso 1	65	N	≥ 10	5	N	N	HLA	CDIS
Caso 2	45	N	3	6	N	N	HDA	CDIS
Caso 3	65	S	≥ 10	4	N	N	–	CDI
Caso 4	53	S	≥ 10	5	N	N	–	CDI
Caso 5	52	N	≥ 10	5	N	N	HDA	CDI
Caso 6	39	S	?	8	S	N	HDA	CDI
Caso 7	47	N	≥ 10	8	S	S	HDA	CDI

VNPI - índice de Van Nuys; RT - Radioterapia; HT - Hormonoterapia; LPAR -lesões proliferativas de alto risco; REC - Histologia da recorrência; N - Não; S - Sim; HLA - Hiperplasia lobular atípica; HDA - Hiperplasia ductal atípica; CDI - Carcinoma ductal invasor

Figura 4: Recorrência local no grupo da mastectomia parcial.

No futuro, seria útil desenvolver ferramentas validadas de estratificação de risco com recurso a marcadores biológicos que permitam uma terapêutica individualizada, de acordo com o risco de progressão para doença invasiva e o risco de recidiva.

Referências

- Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ September 22-24, 2009. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(3): 161-9.
- Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. Natl Cancer Inst. 2004; 96(12): 906-20.
- Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA. 1996; 275(12): 913-8.
- Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). CA Cancer J Clin. 2002; 52(5): 256-76.
- Roth WD, von Smitten K, Heikkilä P, Edgren J, Laasonen L. Automated stereotactic core needle biopsy of microcalcifications with correlation to surgical biopsy. Acta Radiol. 1999; 40(4):390-3.
- Lieberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. Radiol Clin North Am. 2002; 40(3): 483-500.
- Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. Surg Oncol. 2003; 12(4): 221-40.
- Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. Cancer Treat Rev. 2008; 34(6): 483-97.
- Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. Semin Diagn Pathol. 1994; 11(3): 181-92.
- Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990; 335(8688): 519-22.
- Perry N, Broeders M, Wolf c, Tornberg S, Holland R, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. 2006.
- Lakhani SR. The transition from hyperplasia to invasive carcinoma of the breast. J Pathol. 1999; 187(3): 272-8.
- Mommers EC, Poulin N, Sangulin J, Meijer CJ, Baak JP, van Diest PJ. Nuclear cytometric changes in breast carcinogenesis. J Pathol. 2001; 193(1): 33-9.
- Sakorafas GH. Breast cancer surgery--historical evolution, current status and future perspectives. Acta Oncol. 2001; 40(1): 5-18.
- Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer. 1999; 85(3): 616-28.
- Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer. 1995; 31A(9): 1425-7.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 1998; 16(4): 1367-73.
- Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst. 2004; 96(6): 443-8.
- Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol. 2001; 28(4): 400-18.
- Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006; 24(21): 3381-7.
- Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. Lancet. 2003; 362(9378): 95-102.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010; 2010(41): 162-77.
- Chan LW, Rabban J, Hwang ES, et al. Is radiation indicated in patients with ductal carcinoma in situ and close or positive mastectomy margins? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80(1): 25-30.
- Rashtian A, Iganey S, Amy Liu IL, Natarajan S. Close or positive margins after mastectomy for DCIS: pattern of relapse and potential indications for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72(4): 1016-20.
- Cox CE, Jakub JW. Re: Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg. 2002; 68(5): 500-2.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. Gynecol Obstet. 1991; 172(3): 211-4.
- Adepoju LJ, Symmans WF, Babiera GV, et al. Impact of concurrent proliferative high-risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. Cancer 2006; 106(1): 42-50.
- Rudloff U, Brogi E, Brockway JP, et al. Concurrent lobular neoplasia increases the risk of ipsilateral breast cancer recurrence in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. Cancer. 2009; 115(6): 1203-14.
- Baker JL, Hasteh F, Blair SL. Atypical Ductal Hyperplasia at the Margin of Lumpectomy Performed for Early Stage Breast Cancer: Is there Enough Evidence to Formulate Guidelines? Int J Surg Oncol. 2012; 2012:297832.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - 24 randomizes controlled trial. Lancet 1999; 353: 1992-2000.

artigo de revisão

Eritropoietina em doentes com cancro – Revisão

Erythropoietin in cancer patients – a Review

Resumo

Objetivos: A terapia com agentes estimuladores da eritropoiese tem sido largamente utilizada no tratamento de anemia induzida pela quimioterapia em doentes com cancro. Apesar disso, estudos recentes têm sugerido potenciais efeitos deletérios destes agentes.

A avaliação pormenorizada das vantagens e desvantagens deste tratamento torna-se fundamental para ajudar na implementação das restrições do seu uso clínico, minimizando assim o potencial deletério.

Resultados: Esta revisão avalia a segurança da administração dos agentes estimuladores da eritropoiese no âmbito da Oncologia, fornece uma atualização sobre a biologia da eritropoietina avaliando o seu papel no tratamento da anemia e estabelece as linhas de orientação mais recentes para o seu uso em doentes oncológicos.

Conclusões: Os agentes estimuladores de eritropoiese não devem ser usados profilacticamente para prevenção de anemia, nem em doentes sob quimioterapia com intenções curativas. Estas terapêuticas de suporte não melhoram a patologia neoplásica de base, contudo mantêm o seu papel na redução da necessidade de transfusões sanguíneas.

Palavras-chave: Eritropoietina, cancro, anemia, agentes estimuladores da eritropoiese, eventos tromboembólicos.

Abstract

Objectives: Therapy with erythropoiesis-stimulating agents has been widely used in the treatment of chemotherapy-related anemia in cancer patients. Several recent clinical trials have reported potential detrimental effects of erythropoiesis-stimulating agents administration.

A detailed assessment of the advantages and disadvantages of this type of treatment becomes a key objective to assist in the implementation of restrictions on their clinical use and thus minimizing the potential deleterious effects.

Results: The current revision discusses the safety of erythropoiesis-stimulating agents administration in Oncology, provides an update on the biology of erythropoietin, discusses its value in the treatment of anemia and sets the latest guidelines for erythropoiesis-stimulating agents use in cancer patient.

Conclusion: Erythropoiesis stimulating agents should not be used prophylactically to prevent anemia in patients undergoing chemotherapy for curative purposes. These treatments do not improve the support base neoplastic disease, yet maintain its role in reducing the need for blood transfusions.

Keywords: Erythropoietin, cancer, anemia, erythropoiesis-stimulating agents, thromboembolic events.

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Data de Submissão: 4 de Dezembro de 2012

Data de Aceitação: 5 de março de 2013

Autores

Olga Caramelo¹; Cristina Frutuoso²;
Teresa Rebelo²; Fernando Mota³; Isabel Torgal^{3,4}

Instituições

- Interna da Especialidade de Ginecologia e Obstetrícia;
- Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia;
- Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia e Obstetrícia;
- Diretora de Serviço de Ginecologia e Obstetrícia.

Filiação

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;
Coimbra - Portugal

Correspondência

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra –
Serviço de Ginecologia;
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Av. Bissaya Barreto – Praceta Prof. Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal.
E-mail: olgalcaramelo@gmail.com
Telefone: +351 239 400 400Tel: 964 170 988
E-mail: claudia.araujo@ipoporito.min-saude.pt

Introdução

A Eritropoietina (EPO) é reconhecida como o principal fator de crescimento hematopoiético exercendo a sua função na regulação e diferenciação celular da linha eritróide. Contudo, os efeitos biológicos da EPO não estão limitados ao sistema hematopoiético. Recentes estudos revelaram que a EPO é uma citocina pleiotrópica pró-angiogénica que exerce uma grande variedade de efeitos em diversos tecidos não hematopoiéticos. A capacidade dos agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) induzirem angiogénese fisiológica e patológica, a expressão dos receptores de eritropoietina (EPOR) nas células cancerígenas e no endotélio vascular sugerem que esta hormona possa exercer efeitos diretos no crescimento tumoral e angiogénese¹.

Os ESA são largamente usados no tratamento da anemia associada a quimioterapia nos doentes com cancro, com o objetivo de reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas, conseguindo diminuir até 50% as necessidades de transfusão².

O reconhecimento que um valor mais elevado de hemoglobina poderia contribuir para melhorar a oxigenação tumoral e melhorar a eficácia do tratamento com quimioterapia e radioterapia foi sugerido³. Vários ensaios clínicos publicaram um efeito favorável dos ESA mostrando resultados promissores tanto no aumento dos níveis de hemoglobina como na redução das necessidades de transfusão sanguíneas⁴.

No entanto, depois de 2003, alguns estudos questionaram o potencial dos ESA no aumento do risco da progressão tumoral, eventos tromboembólicos e da mortalidade nos pacientes com cancro. Dois estudos randomizados referiram que os doentes tratados com ESA revelavam pior prognóstico que os doentes tratados com placebo em termos de sobrevivência livre de doença.

A EPO é uma glicoproteína de 34 kDa que desempenha acções como hormona, citocina e factor de crescimento. Atua em receptores específicos nas células precursoras hematopoiéticas induzindo a produção de glóbulos vermelhos¹. Pertence à classe I das citocinas e a componente peptídica é constituída por 165 aminoácidos com quatro hélices em estrutura globular contendo duas ligações dissulfeto e quatro cadeias glicosiladas⁵.

O gene da EPO está localizado no braço longo do cromossoma 7 e é controlado pelo mecanismo do HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*)⁶. A expressão genética e produção proteica é estimulada principalmente pela hipoxia tecidual, mas outros factores modulam a produção de EPO tais como a hipoglicémia, aumento do cálcio intracelular, libertação de insulina, estrogénios, androgénios e várias citocinas⁷.

Durante a embriogénese a EPO é produzida principalmente no fígado, mas após o nascimento a sua produção inicia-se nas células peri-tubulares do córtex renal⁸. Uma vez produzida e libertada para o sangue interage com as células que expressam o recetor de EPO à superfície. No sistema eritróide o EPOR está muito expresso nas células eritróides formadoras de colónias (CFU-E). O efeito biológico da EPO nas células hematopoiéticas está relacionado com a promoção da proliferação das células estaminais dos eritrócitos e a prevenção da apoptose. O EPOR é um membro da família dos receptores de citocina tipo I e pode apresentar-se de várias formas. Contudo a mais frequente é como homodímero.

A interação entre EPO-EPOR é estabelecida quando uma molécula de EPO se liga a duas de EPOR formando um dímero ativo e induzindo uma alteração conformacional no domínio extracelular de recetor, o que desencadeia a transdução de sinal. Foram descritos quatro mecanismos: um deles mediado pela tirosina Janus Cinase (JAK2)/STAT5; outro pela proteína cinase *mitogen-activated* (MAPK) cinase reguladora do sinal extracelular (ERK); outro pela fosfoinositol 3- cinase (PI3K)/Akt e finalmente o mecanismo relacionado com a proteína cinase C (PKC). Adicionalmente parecem existir outros mecanismos relacionados com a hipoxia e com a apoptose⁹.

O mecanismo mais estudado é JAK/STAT5 em que o sinal é mediado pela JAK2 que é construtivamente associada ao recetor¹⁰⁻¹². Após a fosforilação do recetor ativado pela interação com o ligando (EPO/ESA) desencadeia-se um mecanismo de fosforilação da JAK2 que, por sua vez, fosforila várias proteínas incluindo a STAT 5 (Figura 1). Na sua forma fosforilada a STAT5 forma homodímero e torna-se ativa sendo posteriormente translocada para o núcleo onde atua como fator de transcrição regulando a expressão genética levando à proliferação celular. Esta via de sinalização termina com a desfosforilação da JAK2 e do EPOR, seguindo-se a internalização e degradação do complexo EPO-EPOR^{13,14}.

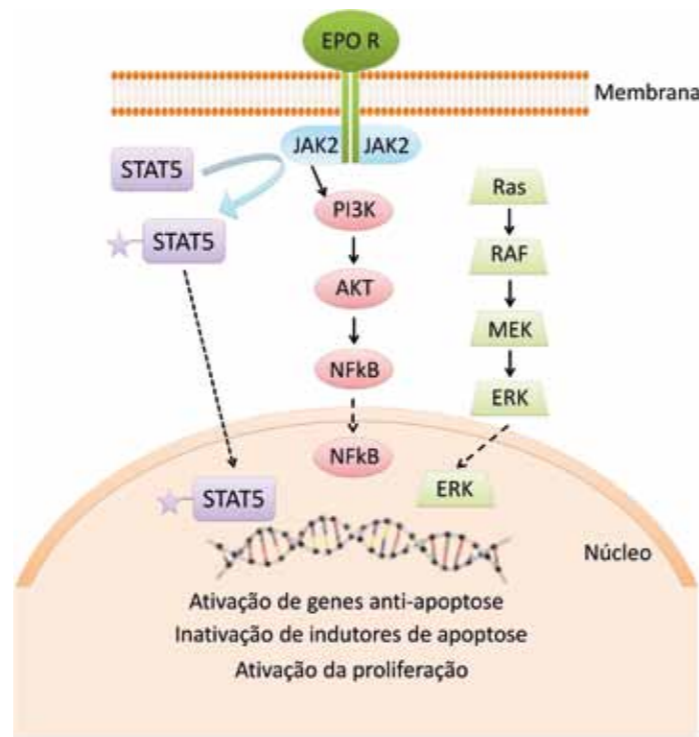


Figura 1: Mecanismos de sinalização do EPOR.

A EPO foi inicialmente descoberta e purificada em pequenas quantidades a partir da urina dos doentes com anemia aplásica. Nos anos 80 o gene EPO foi clonado e a tecnologia de DNA recombinante permitiu a produção

em larga escala de ESA e eritropoietina recombinante humana (rEPO) que começou a ser usada na prática clínica. Os ESA disponíveis no mercado incluem a epoetina- α , epoetina- β e a darbopietina - α e atuam no EPOR homodímero. As Epoetinas- α e β consistem em 165 aminoácidos diferindo na composição em carboidratos. A darbopietina tem maior semivida que as epoetinas α e β . Todas estas formas são efetivas no aumento dos níveis de hemoglobina, diferindo apenas na farmacologia

Métodos

O tratamento da anemia foi desde sempre uma preocupação primordial nos doentes com cancro. Múltiplos estudos e meta-análises têm demonstrado que o tratamento com ESA aumenta os níveis de hemoglobina e reduz a probabilidade de transfusões numa percentagem de doentes tratados. Contudo, recentemente algumas controvérsias foram levantadas sobre potenciais riscos de progressão tumoral, eventos tromboembólicos e mortalidade nos doentes sob ESA. A revisão apresentada tem como principal objetivo analisar pormenorizadamente as vantagens e desvantagens deste tipo de tratamento. Em resposta a estas dúvidas as entidades reguladoras restringiram a utilização dos ESA no sentido de minimizar potenciais efeitos deletérios. À luz destes novos desenvolvimentos pretende-se avaliar o papel presente da EPO no tratamento da anemia relacionada com a quimioterapia e analisar perspetivas futuras.

Resultados

Anemia relacionada com cancro

Anemia ocorre frequentemente nos doentes com cancro numa frequência variável entre 30-90% e é uma complicação comum dos tratamentos sistémicos antineoplásicos. O grau de anemia pode variar conforme o tipo de cancro, estágio do tumor, duração da doença, idade do paciente, reserva medular e tipo de tratamento. Só nos últimos dez anos se assistiu a um maior esforço no sentido de perceber e estudar este tipo de anemia relacionada com o cancro. A anemia é considerada um fator independente de prognóstico para a sobrevivência dos pacientes com cancro, com um risco de mortalidade relativo global de 65%¹⁵.

A etiologia da anemia relacionada com cancro é multifatorial, inclui efeitos diretos da quimioterapia mielossupressiva ou radioterapia em volumes medulares ósseos significativos; deficiências nutricionais incluindo carência de vitamina B12, ácido fólico e ferro; perda sanguínea, hemólise, invasão da medula por células malignas, resposta inapropriada da medula óssea e insuficiência renal. Todos estes fatores podem contribuir para anemia. Contudo, a anemia das doenças crónicas é a mais prevalente nestes doentes oncológicos¹⁶. A anemia relacionada com cancro é frequentemente denominada como síndrome de anemia das doenças crónicas. É mediada por citocinas pró-inflamatórias, incapacidade de utilização do ferro, redução da síntese de mRNA de EPO e redução da semivida dos

eritrócitos¹⁷. As células tumorais têm a capacidade de ativar o sistema imunitário do hospedeiro, particularmente os macrófagos que produzem várias citocinas. Essa resposta inflamatória vai afetar a produção de EPO suprimindo a formação de unidades formadoras de colónias eritróides e diminui a utilização de ferro.

Existe alguma evidência que a anemia possa estar relacionada com a diminuição da resposta à radioterapia¹⁸, quimioterapia¹⁹ e cirurgia²⁰, resultante da resistência induzida pela hipoxia²¹.

O tratamento da anemia relacionada com cancro deve dirigir-se em primeiro lugar para as causas potenciais. O tratamento sintomático consiste na transfusão de concentrado de eritrócitos ou administração de ESA. Contudo, nos casos de anemia severa, quando o nível de hemoglobina é inferior a 8 g/dL, ou os pacientes se apresentem muito sintomáticos, a transfusão continua a ser o tratamento de primeira linha devido a um alívio sintomático imediato. As transfusões de glóbulos vermelhos acarretam alguns riscos como transmissão de doenças infecciosas, reacções imunológicas, hemólise e excesso de ferro¹⁴. A redução da necessidade das transfusões continua a ser um objetivo desejável para os doentes com cancro e uma das razões para a persistência da terapêutica com ESA¹⁶, uma vez que aumenta os valores de hemoglobina, melhora os sintomas e a qualidade de vida dos doentes com cancro²².

O grupo mais extensivamente estudado tem sido os pacientes oncológicos com anemia induzida por quimioterapia. Não existe evidência que o tratamento com ESA reduza as taxas de transfusão nos pacientes oncológicos com anemia que não estejam sob quimioterapia. Nesse contexto não está indicado terapia com ESA¹⁶.

As orientações correntes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer*^{23,24} (EORTC) recomendam o uso de ESA apenas nos doentes com anemia induzida pela quimioterapia com o objetivo de atingir um valor de hemoglobina de 10 g/dL ou inferior (ASCO) ou 9-11 g/dL (EORTC) nunca excedendo uma concentração superior a 12 g/dL.

Existe uma relação direta entre anemia aguda e hipoxia intratumoral²⁵, estando bem documentado que a anemia e a hipoxia tecidual influenciam negativamente o tratamento do tumor e a qualidade de vida dos pacientes²⁶. A hipoxia é comum numa grande proporção de neoplasias e parece estar associada a resistência ao tratamento com drogas citotóxicas, fenótipo clínico mais agressivo e pior prognóstico^{27,28}. A hipoxia sistémica causada pela anemia nos pacientes com cancro contribui para a hipoxia tecidual que é uma característica comum dos tumores em crescimento. Estudos referem que a contribuição para o aumento de oxigenação no interior do tumor parece aumentar o sucesso da terapêutica conduzindo a aumento da sobrevivência²⁹. Assim, a administração de ESA nos pacientes com cancro poderia por um lado contribuir para a diminuição da hipoxia, que constitui um dos factores de mau prognóstico e por outro lado exercer efeitos nas células endoteliais causando um aumento na sua proliferação, o que levaria a aumento da radiosensibilidade e da perfusão tumoral pela quimioterapia. Esta hipótese ainda não foi confirmada embora um estudo tenha demonstrado uma diminuição da hipoxia nos tumores sólidos após tratamento com ESA³⁰.

Benefícios do tratamento com agentes estimuladores de eritropoietina (ESA)

O maior benefício da terapia com ESA é evitar as transfusões. Estudos randomizados em doentes anémicos revelaram que a taxa de transfusão reduziu nos doentes tratados com epoiatina versus placebo⁷. Resultados semelhantes foram obtidos com darbopoiatina α ³¹. O tratamento com ESA permite evitar os efeitos nefastos das transfusões sanguíneas, entre eles a sobrecarga de fluidos, excesso de ferro e os problemas infecciosos. Além dessa vantagem, uma revisão da Cochrane em 2006 revelou que a terapia com ESA parecia ter impacto positivo na qualidade de vida dos doentes com cancro²².

Riscos do tratamento com agentes estimuladores de eritropoietina:

1 - Na mortalidade

O impacto negativo da terapia com ESA começou em 2003 com a publicação de dois estudos randomizados demonstrando aumento da mortalidade nos pacientes que recebiam epoiatina α (BEST)³² ou epoiatina β (ENHANCE)³³. Ao contrário de estudos anteriores estes tinham como objetivo avaliar a sobrevivência e a progressão livre de doença. O estudo BEST foi realizado com 939 mulheres com cancro da mama submetidas a quimioterapia. O estudo terminou prematuramente devido a um significativo aumento da mortalidade (8,7% *versus* 3,4%) e a uma grande taxa de eventos tromboembólicos no grupo tratado com ESA³². No estudo PREPARE, randomizado, duplamente cego, que incluiu 733 mulheres com cancro de mama não foram demonstradas diferenças na resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante nos dois grupos. No entanto foi detetada uma taxa superior de mortalidade nos pacientes que receberam ESA³⁴.

Nos estudos ENHANCE e DAHNCA-10 realizados em doentes com cancro de cabeça e pescoço foi demonstrado em ambos redução do tempo de progressão tumoral locorregional³³ nos doentes que receberam ESA. O estudo EPO-CAN 20, randomizado, realizado em doentes com cancro pulmonar metastizado foi suspenso prematuramente por revelar aumento significativo da mortalidade no grupo que recebia ESA (sobrevivência média de 33 *versus* 139 dias, RR de 1,84 P=0,04)³⁵. Outro estudo, GOG, foi realizado em 114 pacientes com cancro de colo do útero submetidas a quimioterapia com cisplatina ou radioterapia com ou sem darbopietina com o objetivo de manter os níveis de Hb>12g/dL. A sobrevivência livre de doença foi significativamente inferior no grupo sob ESA do que no grupo controlo³⁶. Três recentes meta-análises feitas por Bennett, Bohlius e Tonelli confirmaram que os pacientes tratados com ESA apresentavam um risco significativo de aumento da mortalidade³⁷⁻³⁹.

Todos os estudo citados anteriormente tinham como objetivo manter os níveis de Hb >12g/dL, o que está claramente acima dos valores recomendados atualmente. Em 2006 foi realizada uma meta-análise de nove estudos em que a EPO foi utilizada com um objetivo de manter a hemoglobina em níveis inferiores a 12g/dL. O resultado final não revelou aumento da mortalidade (RR 1,00- 95% CI 0,75-1,32)²². Em 2010 uma meta-análise incluindo mais de 15.000 pacientes revelou que o risco de mortalidade não variava entre os que recebiam ESA ou placebo quando se incluíam aqueles com anemia relacionada com a quimioterapia com alvo de Hb< 12 g/dL⁴⁰.

2 - Na progressão tumoral

As dúvidas relacionadas com a progressão tumoral nos pacientes submetidos a ESA foram surgindo nos últimos anos. A evidência pré-clínica de existência de EPOR nas células tumorais ainda se mantém inconclusiva⁴¹. As conclusões dos estudos imunohistoquímicos são limitadas pois os anticorpos EPOR comercialmente disponíveis não eram específicos para o recetor nas células tumorais⁴². Henke e colaboradores, no estudo ENHANCE avaliaram pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e ESA ou placebo e verificaram que a progressão locoregional era superior no grupo sob epoiatina β (RR 1,69; 95% CI 1,16-2,47). O impacto clínico da presença de EPOR na superfície das células de pacientes com cancro de cabeça e pescoço foi avaliado e no grupo que expressava esses receptores a sobrevivência livre de doença locoregional foi substancialmente menor do que nos doentes tratados com ESA³³. No entanto, mais tarde reconheceu-se que o anticorpo utilizado para avaliar a positividade dos EPOR não era específico.

3 - No tromboembolismo venoso

O tromboembolismo é uma complicação frequente nos pacientes com cancro ocorrendo numa frequência de 4-20%. O risco de tromboembolismo é 4,1 vezes superior nos pacientes hospitalizados e pode aumentar até 6,5 vezes nos pacientes sob quimioterapia. Trata-se de uma causa frequente de mortalidade uma vez que 20% dos tromboembolismos pulmonares são fatais⁴¹. Os fatores de risco para o tromboembolismo nos doentes com cancro dependem do tipo de cancro, do estágio da doença, da quimioterapia, da imobilização e das comorbilidades associadas.

Em 2008 o estudo BRAVE realizado nas pacientes com cancro metastático de mama tratadas com quimioterapia revelou um aumento dos eventos tromboembólicos (13% *versus* 6%). Não se verificaram contudo diferenças nos graus III-IV de eventos tromboembólicos venosos ou dos mesmos relacionados com a morte⁴³.

O risco de tromboembolismo venoso parece estar dependente dos valores de hemoglobina. Quando os níveis de hemoglobina alvo são de 13 g/dL o RR de trombose é 0,7. Quando o valor está entre 13 e 14 g/dL o RR aumenta para 1,71 e acima de 15 g/dL o RR aumenta até 1,92⁴¹. Bennett avaliou os eventos tromboembólicos e as taxas de mortalidade associadas a administração de ESA no tratamento da anemia em pacientes com cancro. Incluiu 38 ensaios clínicos com 8.172 pacientes e encontrou um aumento no risco de trombose venosa profunda (7,5% *versus* 4,9%; RR 1,57; 95% 1,31-1,87) com a administração de ESA³⁷. Resultados semelhantes foram encontrados em 2009 numa meta-análise que incluía 53 ensaios clínicos que analisou 13.933 pacientes com cancro, no qual a terapia com ESA aumentou a mortalidade (HR 1,17, 95% CI 1,06-1,30) e piorou a sobrevivência.

Discussão

Em resumo, estes achados sugerem que os ESA não devem ser usados como rotina nos pacientes com cancro. Pelo contrário, existem indicações específicas para a sua utilização. A maioria dos estudos randomizados e meta-análises revela que os ESA aumentam a concentração de hemoglobina,

reduzem a necessidade de transfusões e melhoram a sintomatologia relacionada com a anemia. Na prática clínica o risco de aumento da mortalidade e do tromboembolismo venoso devem ser ponderados em relação aos benefícios do tratamento³⁸.

Muitas incertezas rodeiam ainda o verdadeiro impacto dos ESA na qualidade de vida, nos eventos tromboembólicos, na progressão tumoral e sobrevivência. Os potenciais riscos têm de ser bem ponderados relativamente aos possíveis benefícios. As diferentes sociedades de oncologia recomendam cautela na prática clínica perante um valor de hemoglobina superior a 12 g/dL^{23:44} e preconizam o uso cauteloso dos ESA nos pacientes que recebem quimioterapia com intenções curativas⁴⁵, uma vez que pode piorar o prognóstico. O tratamento da anemia induzida por quimioterapia depende do grau e dos sintomas da anemia. As transfusões mantêm-se como uma opção para os doentes que precisam de correção imediata da anemia e devem ser consideradas como alternativa⁴⁴. Nos pacientes com cancro cuja anemia não está relacionada com a quimioterapia os ESA não devem ser administrados.

Tendo em conta o resultado de numerosos ensaios clínicos existe uma forte evidência que mostra que o uso de ESA nos doentes com cancro tem efeitos deletérios na progressão da doença, aumento de risco de tromboembolismo e da mortalidade nos doentes com cancro. Consequentemente, várias sociedades médicas propõem linhas de orientação sugerindo que os ESA sejam usados nos pacientes com cancro apenas para tratar a anemia induzida por quimioterapia quando os valores de hemoglobina descem abaixo de 10g/dL e com o objetivo de os manter acima da necessidade de transfusão.

O mecanismo biológico que contribui para os potenciais efeitos deletérios da terapia com ESA na progressão tumoral e sobrevivência dos pacientes com cancro mantêm-se desconhecidos. O risco tromboembólico poderá estar relacionado com a elevação dos níveis de hemoglobina ou da ativação das células endoteliais e das plaquetas, podendo contribuir para a diminuição da sobrevivência, não estando relacionadas com a progressão tumoral. A estimulação direta do crescimento tumoral pela ativação do EPOR com a utilização de ESA é uma hipótese atrativa. Contudo, a expressão dos EPOR funcionais nas células tumorais e o seu efeito *in vivo* continua por provar. Existe alguma evidência que a sinalização dos ESA nas células endoteliais induza neovascularização e progressão tumoral. No entanto, esses efeitos dependem do modelo experimental utilizado⁴⁶. Os possíveis modos de ação da EPO na progressão tumoral incluem a angiogénese, proliferação celular, ativação das plaquetas e células endoteliais no sistema vascular para promover a formação de micrometástases e disseminação. Além disso tem-se sugerido que o ambiente hipóxico do tumor pode estimular a expressão de EPOR e a secreção de EPO pelas células tumorais contribuindo assim para um eixo autócrino⁴⁶. Apesar de tudo não existem evidências atuais que mostrem que a EPO endógena ou exógena estimule a proliferação de células tumorais que expressam EPOR^{47:48}.

A expressão de EPOR tem sido documentada em vários tipos celulares não hematopoiéticos⁴⁹ e a expressão de mRNA e proteína de EPO e EPOR foi também comprovada em vários cancros humanos¹. Contudo até hoje não foi provada a funcionalidade dos recetores nestas células⁴⁶. Resultados *in vivo* sugerem que a estimulação direta dos ESA em células endoteliais promove a atividade endotelial e a angiogénese⁴⁶. Além disso não foi

possível correlacionar a presença do recetor na superfície membranar com os seus níveis de transcrição⁴⁷. Existe alguma evidência que EPOR funcionantes também estejam presentes nas células epiteliais⁵⁰. Este facto, poderia explicar o aumento de risco de trombose nos pacientes com cancro submetidos a ESA, através de uma ativação direta do endotélio vascular independente da concentração de hemoglobina⁵¹.

No sentido de entender o papel preciso de EPO-EPOR nos tumores é mandatório prosseguir a investigação. Estudos futuros podem ser desenhados no sentido de avaliar o potencial dos inibidores dos EPOR na sinalização e na diminuição da progressão tumoral através dos seus efeitos na angiogénese tumoral. Estudos futuros são necessários para explicar os mecanismos moleculares e celulares dos ESA na trombose e seus efeitos potenciais no crescimento tumoral.

Os ESA estão disponíveis para uso clínico desde 1993. Porém, as entidades reguladoras apenas permitem a sua utilização em situações restritas tais como na anemia induzida por quimioterapia, com a intenção de reduzir a necessidade de transfusão. Em vários estudos os ESA foram utilizados no sentido de aumentar os níveis de hemoglobina acima dos valores recomendados com o objetivo de contribuir para melhorar o tratamento do cancro e reduzir a hipoxia tumoral. Os resultados destes estudos revelaram ser deletérios para os doentes envolvidos e sujeitos a intensa discussão na literatura. Assim, para evitar o uso abusivo dos ESA, as várias sociedades científicas estabeleceram linhas de orientação com bases nos estudos previamente publicados. Os ESA estão recomendados para o tratamento de anemia em pacientes submetidos a quimioterapia mielossupressora com valores de Hemoglobina < 10 g/dL. Recomenda-se que os potenciais riscos, tromboembolismo, menor sobrevivência e os benefícios como a redução das transfusões, sejam discutidos com os pacientes. Dependendo da gravidade da anemia as transfusões continuam indicadas, uma vez que conferem alívio sintomático rápido. A utilização de ESA quando os níveis de hemoglobina estão entre 10 e 12 g/dL ainda não foi definitivamente confirmada baseada na evidência atual. Nestas circunstâncias a utilização ou não de ESA deve ser determinada pela clínica e ponderação dos riscos e benefícios em concordância com o doente⁵².

Os esquemas mais comuns com as dosagens de epoiatina são 150 U/kg três vezes por semana ou 40.000 unidades uma vez por semana subcutânea. A darbopoiatina é inicialmente administrada a 2,25µg/kg por semana. Existem estudos que usam doses mais altas com intervalos superiores, 500 µg cada 3 semanas, revelaram maior eficácia que as doses padrão.

Está indicado reduzir as doses de ESA assim que a hemoglobina atinja um valor suficiente para evitar as transfusões ou se verifique um aumento de 1g/dL em cada duas semanas de forma a evitar o excesso de exposição aos ESA⁵². Os ESA devem ser suspensos se não for verificada resposta em termos de subida de 1 a 2 g/dL de hemoglobina ou diminuição da necessidade de transfusão após 6-8 semanas de utilização. Nos pacientes sem resposta devem aumentar-se as doses⁵³ e se não se verificar melhoria devem ser investigadas outras causas de anemia. Está recomendada uma apertada monitorização dos níveis de ferro através da avaliação da saturação da transferrina, capacidade total de ligação ao ferro e nível de ferritina. A instituição de suplementação com ferro quando indicada pode reduzir a necessidade de ESA e melhorar a resposta sintomatológica.

Conclusões:

Os ESA não estão indicados em doentes com cancro que não recebam quimioterapia ou que estejam sob radioterapia nem deve ser usado profilaticamente com a finalidade de prevenir anemia. Embora se sugira que a utilização de ESA possa melhorar a qualidade de vida e a fadiga, não constituem indicações para ESA. O principal objetivo é reduzir as necessidades de transfusões sanguíneas⁵². As autoridades reguladoras não recomendam o uso de ESA a doentes sob quimioterapia, com intuito curativo, uma vez que relação risco/benefício dos ESA pode ser desfavorável e a transfusão será o método preferido. Considerando as recomendações anteriores, enfatizamos o facto de que os ESA são terapias de suporte que não melhoram a patologia neoplásica de base e, por isso, o risco/benefício do seu uso deverá sempre ser ponderado na decisão terapêutica.

Referências

- ¹ Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:332-339.
- ² Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28:801-831.
- ³ Silver DF, Piver MS. Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: A possible oxygen effect. *Gynecol Oncol* 1999; 73:280-284.
- ⁴ Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:489-498.
- ⁵ Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulation of biosynthesis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64:1775-1793.
- ⁶ Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286:R977-R988.
- ⁷ Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2865-2874.
- ⁸ Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan CC et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993; 44:1149-1162.
- ⁹ Hedley BD, Allan AL, Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6373-6380.
- ¹⁰ Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999; 283:990-993.
- ¹¹ Witthuhn BA, Quelle FW, Silvennoinen O, Yi T, Tang B, Miura O et al. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine

phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993; 74:227-236.

- ¹² Socolovsky M, Fallon AE, Wang S, Brugnara C, Lodish HF. Fetal anemia and apoptosis of red cell progenitors in Stat5a-/-5b-/- mice: a direct role for Stat5 in Bcl-X(L) induction. *Cell* 1999; 98:181-191.
- ¹³ Supino-Rosin L, Yoshimura A, Altaratz H, Neumann D. A cytosolic domain of the erythropoietin receptor contributes to endoplasmic reticulum-associated degradation. *Eur J Biochem* 1999; 263:410-419.
- ¹⁴ Tovari J, Pirker R, Timar J, Ostoros G, Kovacs G, Dome B. Erythropoietin in cancer: an update. *Curr Mol Med* 2008; 8:481-491.
- ¹⁵ Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-2221.
- ¹⁶ Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annu Rev Med* 2009; 60:181-192.
- ¹⁷ Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023.
- ¹⁸ Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:31-39.
- ¹⁹ Teicher BA, Holden SA, al-Achi A, Herman TS. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50:3339-3344.
- ²⁰ Hockel M, Schlenger K, Hockel S, Aral B, Schaffer U, Vaupel P. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer* 1998; 79:365-369.
- ²¹ Vaupel P, Thews O, Hoeckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001; 18:243-259.
- ²² Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:708-714.
- ²³ Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26:132-149.
- ²⁴ Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43:258-270.
- ²⁵ Hirst DG. What is the importance of anaemia in radiotherapy? The value of animal studies. *Radiother Oncol* 1991; 20 Suppl 1:29-33.
- ²⁶ Littlewood TJ, Nortier J, Rapoport B, Pawlicki M, de WG, Vercammen E et al. Epoetin alfa corrects anemia and improves quality of life in patients with hematologic malignancies receiving non-platinum chemotherapy. *Hematol Oncol* 2003; 21:169-180.
- ²⁷ Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996; 379:88-91.

²⁸ Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 5:4-9.

²⁹ Vaupel P, Kelleher DK, Hockel M. Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol* 2001; 28:29-35.

³⁰ Ning S, Hartley C, Molineux G, Knox SJ. Darbepoietin alfa potentiates the efficacy of radiation therapy in mice with corrected or uncorrected anemia. *Cancer Res* 2005; 65:284-290.

³¹ Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1211-1220.

³² Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5960-5972.

³³ Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1255-1260.

³⁴ Food and Drug Administration - U.S.A. FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. FDA . 2008.

³⁵ Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25:1027-1032.

³⁶ Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:317-325.

³⁷ Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299:914-924.

³⁸ Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1532-1542.

³⁹ Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia

related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:E62-E71.

⁴⁰ Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102:301-315.

⁴¹ Fandrey J, Dicato M. Examining the involvement of erythropoiesis-stimulating agents in tumor proliferation (erythropoietin receptors, receptor binding, signal transduction), angiogenesis, and venous thromboembolic events. *Oncologist* 2009; 14 Suppl 1:34-42.

⁴² Elliott S, Busse L, Bass MB, Lu H, Sarosi I, Sinclair AM et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107:1892-1895.

⁴³ Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer* 2008; 99:14-22.

⁴⁴ Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. *Curr Opin Oncol* 2010; 22:307-311.

⁴⁵ Scrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:159-161.

⁴⁶ Hadland BK, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. *J Clin Oncol* 2009; 27:4217-4226.

⁴⁷ Sinclair AM, Rogers N, Busse L, Archibeque I, Brown W, Kassner PD et al. Erythropoietin receptor transcription is neither elevated nor predictive of surface expression in human tumour cells. *Br J Cancer* 2008; 98:1059-1067.

⁴⁸ Arcasoy MO. Erythropoiesis-stimulating agent use in cancer: preclinical and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4685-4690.

⁴⁹ Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293:90-95.

⁵⁰ Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell'Era P et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999; 93:2627-2636.

⁵¹ Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000; 95:2983-2989.

⁵² Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116:4045-4059.

⁵³ Scrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:159-161.

artigo de revisão

MicroRNAs no Cancro Colorretal

MicroRNAs in Colorectal cancer

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Data de Submissão: 8 de março de 2013

Data de Aceitação: 25 de março de 2013

Autores

Mafalda Casa-Nova Peres¹; Ricardo Pires²; Margarida Matias¹; Mariana Faria¹; Mónica Semedo³; Conceição Lourenço⁴; Luís Costa⁵

Instituições

¹ Interna do Internato Complementar de Oncologia Médica, Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria, CHLN;
² Unidade de investigação Aplicada à Oncologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular (IMM);
³ Assistente Hospitalar, Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria, CHLN;
⁴ Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria, CHLN;
⁵ Diretor do Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria, CHLN;

Filiação

Serviço de Oncologia Médica do Hospital de Santa Maria, CHLN; Unidade de Investigação Aplicada à Oncologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular (IMM), Lisboa, Portugal.

Correspondência

Mafalda Casa-Nova Peres
R. Helena Vaz da Silva, n.º2, 3.ºB, 1750-429 Lisboa
Telefone: 919565444
e-mail: Mafalda.peres@gmail.com

Resumo

Os microRNAs são pequenos RNAs que regulam a expressão génica a um nível pós-transcricional. Após a sua descoberta há cerca de 20 anos, uma nova perspectiva da regulação génica foi introduzida em todos os campos da biologia humana e da Medicina. No contexto da forte associação entre alterações genéticas e doenças neoplásicas, surgiu um foco de especial interesse na relação dos miRNAs com o cancro. Uma série de estudos experimentais têm surgido com o objetivo de aprofundar conhecimentos sobre o papel dos miRNAs no Cancro Colorretal (CCR), uma das neoplasias com maior impacto na sociedade dos dias de hoje. Já é conhecido um grande número de miRNAs cuja expressão no CCR está alterada, levando à alteração da proliferação celular, apoptose e metastização, através da sua interação com redes intracelulares de sinalização. Atualmente, emerge a possibilidade de no futuro estes miRNAs desregulados poderem servir como biomarcadores de diagnóstico precoce, de prognóstico, de resposta à terapêutica, ou até mesmo em se tornarem em alvos terapêuticos.

Palavras-chave: miRNA, Cancro Colorretal, marcadores de diagnóstico e prognóstico.

Abstract

MicroRNAs are small RNAs that regulate gene expression at post-transcriptional level. After their discovery about 20 years ago, a new perspective of gene regulation was introduced in all fields of human biology and medicine. In the context of the strong association between genetic and neoplastic diseases, there was an outbreak of particular interest in the relationship between miRNAs and cancer. A number of experimental studies have emerged with the aim to increase knowledge about the role of miRNAs in Colorectal Cancer (CRC), one of the cancers with a great impact on nowadays society. There are already known lots of miRNAs whose expression is altered in CRC, leading to alteration of cellular proliferation, metastasis and apoptosis, through their interaction with intracellular signaling networks. Currently it is emerging a possibility of these deregulated miRNAs might serve as biomarkers for early diagnosis, prognosis and response to therapy, or even to become therapeutic targets.

Keywords: miRNA, Colorectal Cancer, diagnostic and prognostic markers.

Introdução

O Cancro Colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais prevalente a nível mundial, e a terceira causa de morte por cancro. São diagnosticados 1,2 milhões de novos casos e morrem cerca de 600.000 doentes com este diagnóstico, anualmente, em todo o mundo¹. Em estágio inicial o

CCR é uma doença potencialmente curável, mas em cerca de 40% dos casos manifesta-se com doença metastática, sendo esta a principal causa de mortalidade¹.

A maioria dos casos de CCR ocorre esporadicamente e têm vindo a ser descritos vários factores intrínsecos (idade, género masculino, *Diabetes mellitus*, obesidade e doenças inflamatórias do intestino) e extrínsecos (tabaco, álcool, dieta rica em carnes vermelhas e pobre em fibras) associados a um maior risco para esta patologia²⁻³.

Mais de um quinto dos pacientes com CCR tem um componente familiar, definido como dois ou mais familiares de primeiro grau com CCR, apesar de apenas cerca de 6% ter o diagnóstico de síndromes familiares, tais como S. de Lynch ou Polipose Adenomatosa Familiar⁴.

Apesar da etiologia do CCR ser multifatorial, alterações genéticas e epigenéticas em proto-oncogenes ou em genes supressores tumorais continuam a ser mecanismos fundamentais na carcinogénese. Estas alterações conduzem à expressão aberrante ou a alterações da funcionalidade de oncoproteínas que participam em muitas fases da carcinogénese, tais como na proliferação celular, apoptose, metastização, angiogénese e resistência ao tratamento⁵. Durante a última década tem-se vindo a observar um interesse cada vez maior pelo papel das sequências genómicas não codificantes, incluindo várias classes de RNA não codificante, tais como o RNA complementar, o pequeno RNA nuclear e o microRNA na carcinogénese⁵.

Os esforços que têm vindo a ser feitos no sentido de compreender melhor a biologia do cancro colorretal têm resultado na descoberta de novos biomarcadores e terapêuticas-alvo com potencial papel na prevenção, diagnóstico e tratamento desta patologia. Todavia, apesar dos avanços obtidos, a cura para esta doença parece estar dependente da descoberta dos fenómenos biológicos associados à metastização e, neste campo, a descoberta de microRNAs, bem como a sua função, parece ter sido um passo fundamental para que se possa compreender melhor o processo de progressão da doença oncológica.

Biogénese Dos microRNAs

Os microRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes constituídas por um pequeno número de nucleótidos (frequentemente entre 18 e 25). São reguladores pós-transcricionais que se ligam a sequências complementares de mRNAs, atuando como repressores da expressão génica regulando processos celulares como a diferenciação, o desenvolvimento ou a apoptose.

Os miRNAs foram descobertos no início dos anos 90 por Victor Ambros *et al*⁶. Utilizando o gene *lin-14*, associado ao desenvolvimento do *nematodo Caenorhabditis elegans*, os autores concluíram que a transcrição deste gene era regulada por um outro gene *lin-4*, cujo transcripto era um RNA com apenas 22 nucleótidos e que se ligava na região 3' não traduzida (UTR) do mRNA do *lin-14* reprimindo a sua expressão⁷.

Recentemente foi demonstrada a existência de mais de um milhar de sequências de miRNAs no genoma humano. Pensa-se que os miRNAs possam regular 30% de todo o genoma humano, e que cada miRNA possa controlar milhares de genes-alvo, apesar de constituir apenas 1-3% do genoma humano⁸⁻⁹.

MicroRNAs e cancro

Desde os primeiros estudos que demonstraram a relação entre miRNAs e a Leucemia Linfocítica Crónica, várias pesquisas nesta área comprovaram inquestionavelmente o papel dos miRNAs no cancro¹⁰. Os miRNAs podem atuar na regulação da tradução de supressores tumorais ou de oncogenes, podendo a sua atividade oncogénica ser dependente do tipo celular. Neste contexto, a sua utilidade pode estar associada não só a biomarcadores para diagnóstico, mas também a terapêuticas-alvo no tratamento do cancro¹¹.

A demonstração da importância da expressão de miRNAs na progressão do cancro e na metastização iniciou-se pelo estudo publicado por Ma *et al*, onde foi descrito o papel do miR-10b no cancro da mama invasivo e metastático¹²⁻¹⁴. Um outro exemplo é o caso do miR-21, que tem sido implicado na aquisição de propriedades de invasão e metastização no cancro da mama e do cólon, por atuar em vários genes supressores tumorais tais como o *pten*, *pdc4*, *tpm1* e o *maspin*¹³⁻¹⁴. A sobreexpressão de miR-21 tem sido igualmente associada a estádios avançados e metastização ganglionar no cancro de mama¹⁵. A transição epitélio-mesenchima, peça fundamental na metastização também foi associada com a expressão de miRNA. A descoberta da função dos miRNA da família miR-200, miR-27 e miR-205 como repressores da expressão de e-caderina, através da ação sobre a expressão dos genes *Zeb1* e *Zeb 2*, bem como a importância na expressão dos miRNA da família miR-30 e miR-429, são dois dos exemplos mais relevantes¹⁶.

MicroRNAs e cancro colorretal

Diversos grupos de investigação que utilizaram uma grande variedade de métodos concluíram que de uma forma global a expressão de miRNAs estava alterada numa grande variedade de tumores no ser humano, incluindo no cancro colorretal (CCR)¹⁰. (Tabela I)

Aaron *et al* descreveu a existência de um padrão de expressão diferencial de miRNAs específicos na carcinogénese do CCR¹¹. Em CCR, a expressão de muitas das proteínas envolvidas nas vias de sinalização, com destaque para as vias da Wnt/ β -catenina, fosfatidilinositol-3-cinase (PI3-K), KRAS, P53 reguladoras da matriz extracelular, bem como do epitélio mesenchimatoso da transição epitélio-mesenchima, está alterada atribuindo-se este facto à ação reguladora de miRNAs¹¹.

Asangani *et al* utilizando um modelo in vitro, descreveu que os miR-135a e miR-135b, se encontram sobreexpressos em adenomas e carcinomas colorretais, tendo demonstrado a sua ação repressora sobre a tradução do mRNA do gene *apc*¹⁷. A diminuição da expressão deste gene ocorre em mais de 60% dos adenomas e adenocarcinomas colorretais¹⁸.

A ativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) contribui para o desenvolvimento e progressão de um amplo leque de tumores sólidos e é um alvo promissor para terapêuticas antineoplásicas. A estimulação do EGFR e consequentemente do K-RAS (a jusante na via do EGFR), leva à ativação de múltiplas moléculas, dando início a uma cascata de sinalização que regula o crescimento tumoral, angiogénese e metastização. O oncogene KRAS tem vindo a ser descrito como um alvo direto da família do miR-let-7 no CCR¹⁹⁻²⁰.

miRNA	Expressão in CCR	Potencial prognostico	Alvos	Referência
miR-135a	Aumentada	nd	<i>apc</i>	17
miR-135b	Diminuída	nd	<i>apc</i>	17
miR-let-7	Diminuída	nd	<i>kras</i>	19
miR-143	Diminuída	baixo	<i>kras, dnmt3a,erks</i>	18
miR-145	Diminuída	baixo	<i>irs-1, c-myc, yes-1, stat</i>	20-21
miR-17-92	Aumentada	baixo	<i>E2F1</i>	23
miR-101	Diminuída	nd	<i>Cox2</i>	24
miR-34	Diminuída	nd	<i>p53</i>	25
miR-196a	Aumentada	baixo (met. pulmão)	<i>hoxa7, hoxb8, hoxc8, hoxd8</i>	26
miR-21	Aumentada	baixo (invasão ganglionar)	<i>pdcd4, pten, reck, nfib, tpm1, spry2, rhob, timp3</i>	27-28

Tabela 1 – Alguns dos principais miRNA envolvidos no cancro colorretal (CCR). nd – não determinada

Outro microRNA associado à regulação do oncogene K-RAS é o miR-143, um dos primeiros microRNAs a ser estudado em CCR. Este apresenta atividade supressora na oncogénese do CCR, encontrando-se a sua expressão reduzida¹⁸. MIR-143 regula a expressão dos genes *kras*, *dnmt3a* e *o erks*¹⁸. A redução da ativação do KRAS conseqüente da sobreexpressão do miR-143 resulta na redução da proliferação celular e no bloqueio da fosforilação e ativação da via da MAPK, demonstrando-se assim que a perda de expressão do miR-143 é um passo importante na progressão do cancro colorretal.

Tal como o miR-143, também o miR-145 tem uma expressão reduzida no CCR, regulando a expressão dos genes *irs-1*, *c-myc*, *yes-1* e *stat*²¹.

Alguns estudos identificaram também miRNAs com potencial valor como biomarcadores de prognóstico. Xi *et al* correlacionaram a expressão do miR-200c com o prognóstico em doentes com CCR²².

Um outro grupo de miRNA que tem sido associado ao cancro colorretal é o miRNA-17-92 que engloba seis miRNAs (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 e o miR-92-1), e que regula a expressão dos genes da família E2F, importante na regulação da proliferação celular. Monzo M *et al* concluíram, num estudo onde compararam a expressão de diversos miRNAs em tecido embrionário de cólon, tecido tumoral de cólon e tecido normal, que a expressão do miRNA-17-92 era semelhante no tecido embrionário e no tecido neoplásico²³.

O microRNA miR-101 foi também associado à patogénese do CCR sendo a sua expressão reduzida em células neoplásicas, levando à sobreexpressão de *cox2*. A sobreexpressão de *cox2* contribui fortemente para o crescimento e invasão das células tumorais em doentes com CCR, dependendo de várias vias metabólicas que envolvem reguladores transcripcionais e pós-transcripcionais. Verifica-se então uma relação inversa da expressão de miR-101 e de *cox2* nas linhas celulares de CCR²⁴.

Embora não específico para o CCR, o microRNA miR-34, regula a expressão do gene oncosupressor *p53*, estando os seus níveis reduzidos em muitos tumores, incluindo no CCR²⁵.

Os estudos atrás referidos são apenas os exemplos mais relevantes entre muitos outros realizados nos últimos anos com o objetivo de perceber a função dos miRNAs e da sua relação com a patogénese de vários tipos de cancro, incluindo com o CCR. A análise de perfis de expressão de miRNAs tem demonstrado a existência de alterações significativas na

expressão de miRNAs no CCR comparativamente com o tecido epitelial saudável de cólon e reto, evidenciando o potencial do conhecimento da expressão de miRNAs na estratificação do prognóstico e na resposta à terapêutica¹¹. Os miRNAs podem atuar na regulação da tradução de supressores tumorais ou de oncogenes, podendo a sua atividade oncogénica ser dependente do tipo celular. Neste contexto a sua utilidade pode estar associada não só a biomarcadores para diagnóstico, mas também a terapêuticas-alvo no tratamento do cancro¹¹.

A metastização continua a ser a principal causa de morte em doentes com tumores sólidos. A importância deste tema está patente no elevado número de trabalhos que se tem vindo a desenvolver e que visam o estudo de vários genes e produtos génicos que conduzem ao processo de metastização. No entanto, o processo de metastização é demasiado heterogéneo e o papel específico dos miRNAs neste não é ainda completamente conhecido. No entanto, estudos demonstraram que alguns miRNAs estão associados à regulação do potencial invasivo e de metastização das células de cancro do cólon. Por exemplo, o miR-196a promove a migração e adesão das células tumorais, e está associado à metastização pulmonar²⁶ e o miR-21 está relacionado com a metastização ganglionar e à distância²⁷⁻²⁸.

Alguns miRNAs foram também associados à modulação da resposta à terapêutica. O miR-143 aumenta a sensibilidade ao 5FU. Por outro lado os miRNAs-192 e -215 têm o efeito oposto e o miR-215 também mostrou reduzir a sensibilidade das células tumorais ao metotrexato²⁹.

Conclusão

Os miRNAs atuam como reguladores pós-transcripcionais e apresentam alterações no seu nível de expressão em vários tipos de cancro, incluindo no CCR. Uma vez desregulada a sua expressão, os miRNAs promovem a proliferação celular, a resistência à apoptose e a metastização nas células de cancro colorretal.

Muitos miRNAs desregulados já são conhecidos como potenciais marcadores de diagnóstico e prognóstico de CCR, mas uma melhor compreensão das causas e conseqüências da desregulação de miRNAs poderá ser crucial para melhor entender a patogénese do próprio cancro e, no futuro, descobrir novas moléculas-alvo e desenvolver novas terapêuticas anti-tumorais.

Referências

1. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Globocan* 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Wei E.K., et al. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28:4052–4057.
3. Giovannucci E. et al. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology*, 2007.132:2208–2225.
4. Jasperson K.W. et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 2010. 138:2044–2058.
5. Wu W K.K. et al. MicroRNA in colorectal cancer: from benchtop to bedside. *Carcinogenesis*, 2011. 32:247–253.
6. Lee RC, Feinbaum RL. *Elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993;75:855-862.
7. Wightman B. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993, 75:855-862.
8. Garzon R, Fabri M. MicroRNA expression and function in cancer. *Trends Mol Med* 2006;12:580-587.
9. Garzon R, MicroRNA in cancer. *Annu Rev Med* 2009; 60:167-179.
10. Calin GA, Dumitru CD, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:15524-9.
11. Aaron J. Schetter and Curtis C. Harris. Alterations of MicroRNAs contribute to colon carcinogenesis. *Seminars in Oncology*, vol 38, No 6, December 2011, 734-742.
12. Esquela-Kersch A, Slack Fj: Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev cancer* 2006;6:259-269.
13. Rossi S, Kopetz S: microRNAs ultraconserved genes and colorectal cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2009 in press.
14. Ma L. Tumor invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007;449:682:689.
15. Zhu S. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008;18:350-359.
16. Yi W Kong et al, microRNAs in cancer management. *The Lancet Oncology*, 2012, 5: 471-479

17. Asangani I, Rasheed SAK. MicroRNA-21 post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27:2128-2136.
18. Nagel R. Regulation of the APC gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008;68:5795-5802.
19. Yan LX, Huang XF, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008;47:897-907.
20. Johnson SM. RAS is regulated by the let-7 micro-RNA family. *Cell* 2005;120:635-647.
21. Wang CJ. Clinicopathological significance of miRNA-31, 143 and 145 expression on colorectal cancer. *Dis markers* 2009;26:27-34.
22. Xi Y, et al. Prognostic values of microRNAs in colorectal cancer. *Biomark insights.* 2006;2:113-21.
23. Schepele T, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer. *Cancer res* 2008;68:6416-24.
24. Strillacci A, Griffoni C, Sansone P, et al. MiR-101 down-regulation is involved in cyclooxygenase-2 overexpression in human colon cancer cells. *Exp Cell Res.* 2009; 315: 1439-47.
25. Chang TC, Wentzel EA, Kent OA et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell*, 2007; 26:745–752.
26. Schimanski C.C. et al. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells. *World J. Gastroenterol.*2009, 15:2089–2096.
27. Schetter, A.J. et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*, 2008; 299:425–436.
28. Slaby, O. et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology*, 2010; 72:397–402.
29. Borralho P.M. et al. MicroRNA-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in HCT116 human colorectal cancer cells. *FEBS J.*, 2009; 276:6689–6700.

caso clínico

Mesotelioma Peritoneal Maligno – Caso Clínico e Revisão Teórica

Malignant peritoneal mesothelioma – clinical case and review

Resumo

O Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) é uma entidade rara, que continua a ser mal compreendida, em parte porque a maioria dos estudos clínicos e moleculares continua a incidir no mesotelioma pleural, muito mais frequente que o peritoneal. No entanto, ainda não é claro que as duas entidades sejam semelhantes: enquanto partilham o mesmo fator de risco principal (exposição aos asbestos), a expressão genética é diferente, sugerindo diferenças na patogénese molecular¹⁻³.

A maioria dos estudos clínicos com MPM é pequena, sendo a evolução clínica heterogénea principalmente no sexo feminino, e na ausência de exposição a fatores de risco³.

Os autores descrevem um caso clínico de MPM de difícil diagnóstico, mas com uma evolução bastante mais favorável relativamente ao que está descrito em literatura.

Palavras-chave: Mesotelioma Peritoneal Maligno, diagnóstico, prognóstico.

Abstract

The Malignant Peritoneal Mesothelioma (MPM) is a rare entity, which remains poorly understood, in part because most clinical and molecular studies continue to focus on pleural mesothelioma, much more frequent than peritoneal. However it is not clear that the two entities are similar: while sharing the same primary risk factor (exposure to asbestos), gene expression is different, suggesting differences in molecular pathogenesis¹⁻³.

Most clinical studies with MPM are small, and the clinical course heterogeneous, especially in females, and in the absence of exposure to risk factors.

The authors describe a case of MPM, which was difficult to diagnose, but with a much more favorable evolution, in relation to what is described in literature³.

Keywords: Malignant Peritoneal Mesothelioma, diagnosis, prognosis.

Introdução

O diagnóstico do MPM continua a ser difícil por se tratar de uma patologia rara e de apresentação clínica não específica. O quadro clínico sugestivo e a exposição aos asbestos ou a outros fatores de risco podem sugerir tratar-se desta patologia, mas o diagnóstico definitivo é dado apenas por biópsia peritoneal¹.

A terapêutica da doença localizada ao peritoneu pode passar pela cirurgia e pela QT adjuvante, se bem que na maioria dos casos a intenção curativa não é possível. O tratamento de 1ª linha da doença disseminada continua a ser o protocolo pemetrexedo/cisplatina⁶.

Apesar do prognóstico do MPM ser reservado e da sobrevida média não ultrapassar os 13 meses, há casos descritos na literatura com sobrevidas superiores a 10 anos. Também algumas variantes de Mesotelioma Peritoneal tais como o Mesotelioma papilar bem diferenciado e o Mesotelioma multicístico, mais frequentes no sexo feminino e não associadas aos asbestos, têm melhor prognóstico⁷.

No caso clínico descrito estão presentes as dificuldades diagnósticas descritas em literatura, mas com uma sobrevida bastante superior ao documentado.

Caso Clínico

CJPA, sexo feminino, 77 anos, doméstica, com quadro de aumento do volume abdominal e desconforto na região do hipogastro, com dois meses de evolução. Realizou ecografia abdominal a pedido da Consulta de Medicina Geral e Familiar, tendo-se observado alterações compatíveis com carcinomatose peritoneal difusa, pelo que foi referenciada à consulta de Oncologia Médica para investigação.

Antecedentes pessoais: Hipertensão arterial, Insuficiência Cardíaca Congestiva e Artroplastia da anca direita. Não fumadora. Negava exposição a asbestos, a radiações ou ao torotraste.

Antecedentes familiares: irrelevantes.

No decorrer da investigação diagnóstica foram realizados os seguintes exames complementares:

Avaliação Laboratorial: Anemia normocítica normocrômica (Hb 11,1g/dl), restante hemograma e bioquímica sérica sem alterações. Marcadores tumorais com valores normais (CA 125, CEA, CA 19.9).

TC-TAP: mostrou para além da volumosa ascite e do espessamento peritoneal e do grande epiplon, moderado derrame pleural direito (Figura 1).



Figura 1: TC TAP ao diagnóstico.

Ecografia pélvica endovaginal: dois polipos endometriais (10mm cada), miométrio, colo e canal cervical sem alterações; ovários sem alterações visíveis; exame dificultado pela presença acentuada de líquido ascítico. **Colonoscopia:** diverticulose da sigmoideia, sem outras alterações. **Endoscopia Digestiva Alta:** esofagite erosiva ligeira; hérnia do hiato de grandes dimensões.

Exame anatomopatológico do líquido ascítico e da biópsia peritoneal: não mostrou presença de células neoplásicas.

Toracocentese: saída de quantidade mínima de líquido pleural amarelo citrino fibrinoso (15cc).

Exame anatomopatológico do líquido pleural: positividade para células de adenocarcinoma, com presença de numerosos corpos psanomatosos (origem no ovário? Endométrio?).

Colposcopia e Histeroscopia: sem alterações.

Admitiu-se carcinomatose peritoneal com provável origem ginecológica/tumor primário do peritoneu e instiuu-se QT com Carboplatina/Paclitaxel (6 ciclos), que a doente tolerou bem, sem efeitos secundário relevantes, tendo-se verificado resposta parcial, com redução do derrame pleural e da ascite (documentado por TC).

A doente foi submetida a histerectomia total com anexetomia bilateral + omentectomia + apendicectomia + ressecção de nódulo metastático da goteira parieto-cólica direita, e o Exame Anatomopatológico mostrou: "epiplon infiltrado por células de Mesotelioma Maligno Epitelióide difuso; nódulos da parede abdominal e apêndice ileo-cecal com infiltração serosa por tumor semelhante ao descrito; endométrio e ovários livres de tumor" (Figuras 2 e 3)

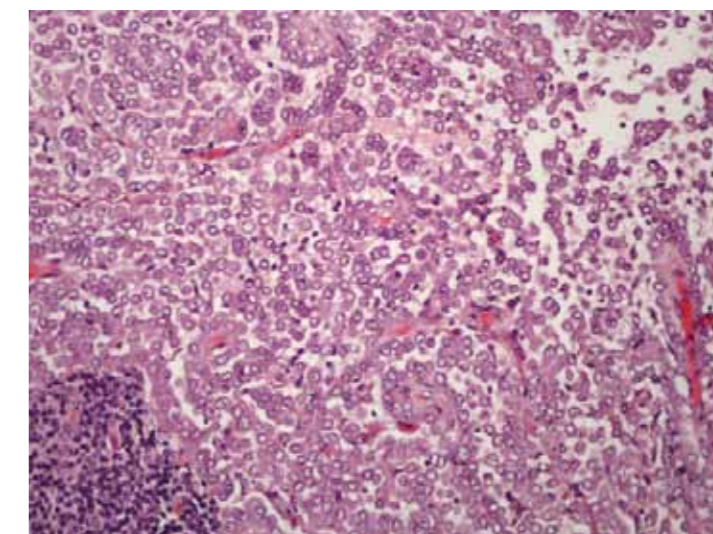


Figura 2: H&E (200x). Preparação histológica de epiploon em que se reconhece infiltração de células epitelióides com citoplasma eosinófilo.

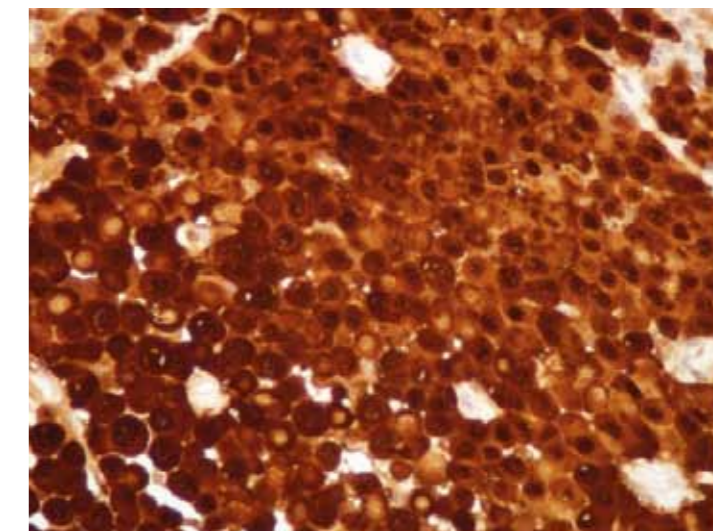


Figura 3: Calretinina (400x). Positividade para calretinina (nuclear e citoplasmática), WT1 e citoqueratina 5/6, e negatividade para CEA.

Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

Data de Submissão: 8 de março de 2013

Data de Aceitação: 25 de março de 2013

Autores

Mafalda Casa-Nova Peres¹; Margarida Matias¹; António Alves²; Mónica Semedo¹; Mariana Faria¹; Conceição Lourenço¹; Luís Costa¹

Instituições

¹ Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte;

² Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Filiação

Serviços de Oncologia Médica e de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Correspondência

Mafalda Casa-Nova Peres
R. Helena Vaz da Silva, n.º2, 3.ºB, 1750-429 Lisboa
Telefone: 919565444
e-mail: Mafalda.peres@gmail.com

Neste contexto realizou protocolo de QT com Pemetrexedo/Cisplatina (seis ciclos), com boa tolerância.

A TC-TAP de restadiamento após terminar o protocolo de QT mostrou apenas: “fina lâmina de derrame pleural à direita e pequena quantidade de líquido na goteira parieto-cólica esquerda, sem outras alterações” (Figura 4). A remissão imagiológica foi confirmada por PET, e optou-se por vigilância.



Figura 4: TC TAP após cirurgia e QT adjuvante.

A paciente encontra-se em vigilância clínica e imagiológica desde há 21 meses, sem evidência de recidiva da doença.

Discussão

O Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) é um tumor raro, de incidência crescente nos últimos anos. São diagnosticados anualmente cerca de 3300 novos casos de mesotelioma nos EUA, dos quais 10 a 15% são mesoteliomas peritoneais, sendo o peritoneu o segundo local de origem mais frequente, a seguir à pleura⁴.

O Mesotelioma Maligno pode ter origem nas membranas serosas da pleura, peritoneu ou pericárdio. O Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM) alastra-se rapidamente pela cavidade abdominal, estando a sua mortalidade e morbilidade relacionadas, na maioria dos casos, com a extensão local da doença e não com a metastização à distância. A patogénese de todas as formas de mesotelioma associa-se fortemente a poluentes industriais, sendo os asbestos os principais carcinogénios associados a esta patologia. Outros factores de risco são a radiação da cavidade abdominal, o torotraste, e sequelas de tuberculose ou outras infecções crónicas abdominais. No entanto, a maior prevalência do MPM no sexo feminino (comparativamente ao Mesotelioma Pleural cuja predominância é no sexo masculino) leva-nos a considerar que existem aspetos ainda desconhecidos na patogénese do Mesotelioma Peritoneal¹⁻⁴.

O diagnóstico desta condição clínica é difícil. Além da apresentação clínica inespecífica, o exame citológico do líquido ascítico tem elevada taxa de falsos positivos e de falsos negativos e a presença neste de células neoplásicas obriga a considerar como mais provável um adenocarcinoma, como foi o caso desta doente. A TC abdominal também tem um valor diagnóstico questionável, uma vez que a presença de implantes peritoneais também pode existir na carcinomatose e na tuberculose peritoneal, e implantes com dimensões inferiores a 1cm podem não ser detectados.

Este exame complementar é particularmente útil na identificação de locais de eleição para biópsia dirigida e para monitorizar a resposta à terapêutica⁵.

O diagnóstico definitivo é dado através de biópsia peritoneal, sendo na avaliação anatomopatológica, necessárias técnicas como a histoquímica, imunohistoquímica e, por vezes, microscopia electrónica, para ser possível a diferenciação com metástases de adenocarcinoma.

O exame histológico de rotina com hematoxilina-eosina permite a classificação do MPM em um dos três subtipos histológicos: epitelioide, sarcomatóide e misto. Os padrões histológicos característicos são semelhantes aos encontrados no mesotelioma pleural. Como na pleura, os mesoteliomas peritoneais com componente sarcomatóide têm pior prognóstico. Em média a sobrevida dos doentes com MPM epitelioide é de 55 meses, em comparação com 13 meses para os subtipos sarcomatóide e misto⁶.

Sendo uma patologia rara, a maioria dos estudos clínicos de MPM é pequena, sendo a evolução clínica heterogénea principalmente no sexo feminino, pelo que não existe ainda um consenso relativamente à sua abordagem terapêutica. Para doentes selecionados com MPM difuso, sem disseminação extraperitoneal e com bom *performance status*, está indicada terapêutica regional com Cirurgia Citorredutora e QT intraperitoneal (HIPEC). Alguns centros tendem a estender o período de quimioterapia IP para além da cirurgia, uma abordagem denominada quimioterapia intraperitoneal no pós-operatório imediato (EPIC). Embora ainda não disponhamos de ensaios randomizados, um aumento significativo da sobrevida tem sido relatado em comparação com os controlos históricos. Em várias séries, a sobrevida média aproximou-se dos cinco anos. Estes resultados são obtidos com populações de pacientes optimizadas e em centros com experiência alargada. Esta abordagem é mais adequada em doentes sem evidência de disseminação extraperitoneal, um bom *performance status*, menos de 60 anos e com possibilidade de cirurgia de citorredução máxima⁷. Em centros especializados a Cirurgia Citorredutora e HIPEC estão associadas a uma taxa de mortalidade operatória que varia de 0 a 8 por cento, e a taxas de morbilidade perioperatória entre 10 e 45 por cento⁸⁻⁹. Complicações relacionadas com a quimioterapia são quase sempre relacionadas com a mielossupressão, enquanto complicações relacionadas com a cirurgia incluem fístulas, hemorragias, infecções da ferida e sepsis⁹.

Nos doentes sem condições para cirurgia citorredutora e HIPEC ou com doença disseminada extraperitoneal, a QT sistémica é o tratamento mais eficaz¹⁰.

As antraciclina foram em tempos consideradas a terapêutica *gold standard* para o mesotelioma, mas estudos posteriores mostraram que a cisplatina era o agente mais eficaz em monoterapia. Estudos mais recentes concluíram que a combinação de pemetrexedo/cisplatina (Pemetrexedo 500mg/m² D1 IV, cisplatina 75mg/m² D1 IV 21/21 dias, ácido fólico 350-600mg/dia e vitamina B12 1000mg IM 9/9 semanas) era a mais indicada em primeira linha, com taxas de resposta e sobrevida global mais elevadas relativamente à monoterapia, se bem que a sobrevida global não ultrapasse os 13 meses. É aceite a combinação pemetrexedo/carboplatina em doentes com pior *performance status*. Terapêuticas de segunda linha

são pemetrexedo (quando não utilizado em primeira linha), gemcitabina, ou vinorelbina. Alguns estudos mostraram benefício na reutilização de pemetrexedo se o doente teve uma boa resposta quando este foi utilizado em primeira linha¹¹.

Referências

1. Antman K, Osteen R et al. Early peritoneal mesothelioma: a treatable malignancy. Lancet, 1985, 977-981.
2. Asensio JA, Goldblatt P. Primary malignant peritoneal mesothelioma. A report of seven cases and review of the literature. Arch Surg 1990; 125:1477-1481.
3. Antman KH, Pomfret EA, Aisner J, et al. Peritoneal mesothelioma: natural history and response to chemotherapy. J Clin Oncol 1983; 1:386
4. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update on SEER data for 1973 through 2005. Crit Rev Toxicol 2009; 39:576-588.
5. Yan, TD, Haveric, N, Carmignani, CP. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma

for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy, Cancer 2005; 103:839; Plaus, WJ. Peritoneal mesothelioma. Arch Surg 1988; 123:763.

6. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. Surg Oncol Clin N Am. 2003;12(3):605.
7. Deraco M, Bartlett D. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol. 2008;98(4):268.
8. Feldman AL, Libutti SK. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol. 2003;21(24):4560.
9. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. J Surg Oncol. 2009;99(2):109.
10. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21:2636-2644.
11. Krug LM. An overview of chemotherapy for mesothelioma. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 1117-1136, vii.

atualize os seus dados

A Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) encontra-se a efetuar a atualização da sua base de dados. Dado o desenvolvimento das novas tecnologias, a SPO passará, de forma progressiva, a comunicar com os seus associados também através do envio de mensagens por e-mail, dando conta das suas atividades.

Se já é associado da SPO, por favor preencha o seguinte formulário com os seus dados e envie-o por correio para: **Sociedade Portuguesa de Oncologia** Avenida Afonso Henriques, Lote 2, nº 55, Escritório 3/8; 3000-011 Coimbra

Ou então, se preferir, basta enviar um e-mail para geral@sponcologia.pt com os dados solicitados.

Nome

Morada

Código-Postal Cidade

Telefone Telemóvel

E-mail

Situação profissional N° da Ordem

Hospital de serviço

Localidade

Especialidade clínica

Cargo que ocupa

assinatura

A assinatura da Revista Portuguesa de Oncologia compreende três publicações anuais. No valor considerado estão contemplados os custos de envio da RPO por correio.

Os valores de assinatura são de €130 para território nacional, de €160 para internacional e gratuita para associados da SPO. O pagamento deve ser efetuado por transferência bancária e será confirmado após envio de comprovativo para revista.oncologia@bloom.pt.

Transferências nacionais: NIB 0033 0000 4538 8708 2200 5

Transferências internacionais: IBAN PT50 0033 0000 4538 8708 2200 5 BIC/SWIFT BCOMPTPL

São ainda aceites pagamentos por cheque ao cuidado da Sociedade Portuguesa de Oncologia os quais devem ser enviados para : Revista Portuguesa de Oncologia | bloom up™ | Rua Tenente Espanca nº 3 – 5ªA | 1050-220 Lisboa

Nome

Morada

Código-Postal Cidade

Telefone Telemóvel

E-mail

Situação profissional N° da Ordem

Hospital de serviço

Localidade

Especialidade clínica

Cargo que ocupa

Enviar para: Revista Portuguesa de Oncologia | bloom up™ | Rua Tenente Espanca nº 3 – 5ªA | 1050-220 Lisboa
Telefone: (+351) 217 611 010 Fax: (+351) 217 611 019 E-mail: revista.oncologia@bloom.pt

