

# Revista Portuguesa de Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

**Volume 1 | Número 6 | dezembro 2015**

## **Destaque:**

### **visão**

Fátima Cardoso

“ No exterior já existe um reconhecimento de que, de Portugal podem vir grandes talentos.”

### **especial simpósio**

- Simpósio Nacional SPO 2015

### **inquérito SPO - resultados**

- Perceções e preocupações dos profissionais mais jovens ligados à Oncologia

### **publicações científicas**

- Tumores Primários Síncronos do Ovário e Endométrio
- Cancro da mama e ovário hereditário: sintomas de depressão e ansiedade pós teste genético para os genes BRCA
- Mastectomia contralateral profilática em doentes com cancro da mama: Valor clínico e fatores determinantes do processo de decisão
- Transplantação Renal e Cancro – análise de um centro português
- Cuidados paliativos em Oncologia – uma reflexão sobre Portugal
- Fibrotecoma ovárico
- Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase em doentes oncológicos

**índice**

<b>introdução</b>	<b>04</b>
<b>conselho editorial</b>	<b>05</b>
<b>normas de publicação</b>	<b>06</b>
<b>publication guidelines</b>	<b>09</b>
<b>editorial</b> Ricardo da Luz	<b>12</b>
<b>visão</b> Fátima Cardoso "No exterior já existe um reconhecimento de que, de Portugal podem vir grandes talentos."	<b>14</b>
<b>especial simpósio</b> ■ <b>Simpósio Nacional SPO 2015</b>	<b>22</b>
<b>atividades SPO</b> ■ <b>SPO em agenda 2016</b>	<b>24</b>
<b>inquérito SPO - resultados</b> ■ <b>Perceções e preocupações dos profissionais mais jovens ligados à Oncologia</b>	<b>26</b>
<b>publicação científica</b> ■ <b>Artigo de Original</b> <b>Tumores Primários Síncronos do Ovário e Endométrio</b> <i>Lúcia Correia; Vera Mourinha; Ana Marujo; António Gomes; Ana Jorge</i>	<b>30</b>
■ <b>Artigo de Original</b> <b>Cancro da mama e ovário hereditário: sintomas de depressão e ansiedade pós teste genético para os genes BRCA</b> <i>Vânia Machado, Isabel Cordeiro, Jorge Sequeiros, and Milena Paneque</i>	<b>35</b>
■ <b>Artigo de Revisão</b> <b>Mastectomia contralateral profilática em doentes com cancro da mama: Valor clínico e fatores determinantes do processo de decisão</b> <i>J. Abreu de Sousa, F. Castro</i>	<b>41</b>
■ <b>Artigo de Revisão</b> <b>Transplantação Renal e Cancro – análise de um centro português</b> <i>Carolina Carvalho, Marta Pinto, Edgar Mesquita, Vasco Fonseca, Domingos Machado, Ana Plácido, Ana Martins</i>	<b>49</b>
■ <b>Artigo de Opinião</b> <b>Cuidados paliativos em Oncologia – uma reflexão sobre Portugal</b> <i>Marta Fernandes, António Araújo</i>	<b>55</b>
■ <b>Caso Clínico</b> <b>Fibrotecoma ovárico</b> <i>Gonçalo Inocêncio, António Braga, Bruna Vieira, José Romo, João Casanova</i>	<b>60</b>
■ <b>Caso Clínico</b> <b>Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase em doentes oncológicos</b> <i>Nadine Saraiva, Nuno Bonito, Nuno Cunha, Isabel Veiga, Manuel R. Teixeira, Frederico Valido, Helena Gervásio</i>	<b>63</b>

**ficha técnica**

ISSN 2182-8067

**Direção**

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

**Propriedade**

Sociedade Portuguesa de Oncologia • Avenida Afonso Henriques, Lote 2, n° 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 trabalhos**Ricardo da Luz – Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia  
Carnaxide Business Center • Av. Tomás Ribeiro, n°45, 4º Andar • 2790-463 Carnaxide, Portugal • Tel.: (+351) 217 611 010 • Fax: (+351) 217 611 019 • E-mail: revista.oncologia@bloom.pt**Edição, coordenação e produção**

bloom up™ • Carnaxide Business Center • Av. Tomás Ribeiro, n°45, 4º Andar • 2790-463 Carnaxide, Portugal • E-mail: bloom@bloom.pt • Website: www.bloom.pt • Direção editorial: Paula Ribeiro; Design gráfico: Ana Sofia Conceição; Fotografia: António Aires Gomes; Periodicidade: Quadrimestral; Tiragem: 1.000 exemplares



introdução

**Revista Portuguesa de Oncologia**  
**Volume 1 – Número 6 – dezembro de 2015**

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.*



# conselho editorial

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

## **Conselho Editorial**

### **Editor-chefe**

Ricardo da Luz

### **Editores Adjuntos**

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

### **Editores**

Ana Cristina Raimundo  
Ana Martins  
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:

- a) Aceites sem alterações;
- b) Aceites após modificações propostas pelos revisores;
- c) 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](mailto: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**

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

#### **Página 2**

- a) Título;
- b) Resumo em português e em inglês. Estrutura do resumo:
  - a) Objetivos; b) Métodos; c) Resultados; d) Conclusões. Máximo 842 caracteres (com espaços);
- b) 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:

- a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões;
- f) 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*.

#### **Referências:**

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) 217 611 010.

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: \_\_\_\_\_

# publications guidelines

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:

- a) Accepted without change;
- b) Accepted after modifications suggested by the reviewers;
- c) 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](mailto: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

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

### Page 2

- a) Title;
- b) Summary in Portuguese and English. Resume structure: a) Objectives b) Methods, c) Results d) Conclusions. Maximum of 842 characters (with spaces);
- c) 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](mailto:revista.oncologia@bloom.pt). This form is also available on the SPO website ([www.sponcologia.pt](http://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



O panorama da Oncologia em Portugal continua a dar provas da sua dinâmica e a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) assume a sua liderança.

O ano 2015 fica registado como um ano dinâmico onde a SPO apresentou várias iniciativas. Nesta edição destacamos a realização do 1º Simpósio Nacional, que já tem em agenda a sua 2ª edição, e os resultados do inquérito sobre as perceções e preocupações dos profissionais mais jovens ligados à Oncologia.

Fomos também conversar com alguém que muito tem dignificado a Oncologia portuguesa pelo mundo. A Dra. Fátima Cardoso, que nos deixa um testemunho que vai para além da sua experiência profissional. Uma entrevista a não perder.

2015 foi também um ano de notável produção científica. São inúmeras as propostas de artigos que temos recebido, facto que nos deixa muito orgulhosos deste projeto que é a Revista Portuguesa de Oncologia, mas também com um desafio cada vez maior na seleção dos artigos a publicar. Os trabalhos submetidos são todos de enorme qualidade científica. Em meu nome pessoal e em nome de todo o conselho editorial, gostaria de agradecer a confiança depositada e dizer-vos que esperamos que 2016 seja um ano de mais e ainda melhores contributos científicos desta que é a nossa comunidade oncológica portuguesa, da qual muito me orgulho de fazer parte.

A todos, votos de um excelente 2016!

Ricardo da Luz  
Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia



**visão**  
entrevista de fundo

---

Fátima Cardoso

*“As Mulheres verdadeiramente nobres (...) são as que ascendem, as que se levantam, as que se exaltam superiores à própria natureza humana, aquelas em cuja alma imortal latejam e fremem, refervem e tumultuam o génio supremo do sentimento, a glória maravilhosa do heroísmo (...)”*

Júlio Dantas, 1915

**Foi com a citação de Júlio Dantas que a Matriz Portuguesa - Associação para o Desenvolvimento da Cultura e do Conhecimento (MPADC), deu o mote para a apresentação do Prémio Femina 2015.**

**O Prémio Femina foi criado em 2010, para agradecer as Notáveis Mulheres Portuguesas e da Lusofonia - oriundas de Portugal, dos países de expressão portuguesa, das comunidades portuguesas, lusófonas e luso-descendentes. Mulheres que se tenham distinguido com mérito ao nível profissional, cultural e humanitário no mundo. A atribuição dos prémios foi feita por uma comissão de honra, constituída exclusivamente por membros masculinos, reconhecendo assim, o valor e excelência destas mulheres na sociedade portuguesa.**

**Por mérito nas ciências - investigação relevante - foi distinguida Fátima Cardoso. A Revista Portuguesa de Oncologia (RPO) esteve à conversa com esta mulher também condecorada com a Ordem de Santiago da Espada, por mérito científico.**

**RPO – Qual a importância deste reconhecimento na sua vida?**

**Fátima Cardoso (FC)** –É sempre bom ser reconhecida depois de muitos anos de esforço! Por outro lado, é particularmente importante ter reconhecimento no meu próprio país. Eu estive fora 10 anos e regresssei há 5 anos. Não considero este prémio apenas meu, mas sim de todo o trabalho que temos desenvolvido na unidade de mama da Fundação e do trabalho que desenvolvo a nível internacional, que apesar de ter diferentes interesses está muito focado no cancro avançado e nas necessidades dos seus doentes. O reconhecimento deste trabalho é também muito importante.

**RPO – Ao longo do seu discurso aquando da receção do prémio femina, falou sobre a sua missão para com os doentes. Quais são os principais desafios a este nível?**

**FC** – Para qualquer oncologista um doente é sempre um desafio, seja com cancro precoce e potencialmente curável, seja com cancro avançado incurável. Um diagnóstico de cancro afeta toda a família, e as pessoas estão naturalmente muito fragilizadas quando estão connosco nesses momentos. Muito frequentemente temos de dar más notícias. É

sempre difícil dizer a alguém, pela primeira vez, que tem cancro. É sempre um desafio, embora se possa compensar ao dizer ao doente quais os tratamentos existentes e a alta probabilidade de cura. Compensa-se assim com um futuro que, em princípio, poderá ser um futuro bom. Hoje já há outro tipo de esperança o que facilita um pouco este processo.

Por outro lado, dar um diagnóstico de uma recidiva é muito mais complicado. É uma segunda vez e a pessoa já passou por aquilo, sabe o que passou e na maioria das recidivas não existe a contrapartida de possibilidade de cura. Tem que se gerir de forma diferente, porque cada pessoa é diferente. Cada pessoa reage à sua maneira, umas querem mais informação, outras querem menos e não existe uma fórmula que dê para todos.

Nós não somos treinados na faculdade nem no internato para lidar com os aspetos psicológicos do doente e dar más notícias, faz parte do nosso dia-a-dia. É muito raro não darmos más notícias, fazemo-lo pelo menos, uma vez por dia. Falta-nos esse treino e a aprendizagem é feita com a prática, vendo como os outros fazem.

Outro aspeto que também é muito difícil, é equilibrar o trabalho e a vertente humana. Mantermo-nos humanos naquilo que fazemos, mas ao mesmo tempo não ficarmos demasiado magoados com as mortes a que assistimos. É difícil encontrar esse equilíbrio.

Falávamos há dias em equipa, que a nossa vida é feita de despedidas. São tantas as pessoas que passam por nós e morrem algum tempo depois que é inevitável não nos ligarmos aos doentes. No dia em que não nos ligarmos, não seremos bons profissionais. Mas esse equilíbrio entre ligar sem ser demais é sempre um desafio. Se nos ligamos demais, não ficamos bem e acabamos por desenvolver um burnout, o que limita a nossa capacidade de ajudar mais. Por outro lado, se nos ligamos de menos e nos distanciamos também não conseguimos ser bons profissionais.

**RPO – Na base do sucesso está a equipa e o trabalho de equipa, qual a importância que a sua equipa e o trabalho que desenvolvem em conjunto assume no seu sucesso?**

FC – Eu muito raramente utilizo a expressão “a minha equipa”. Não é a minha equipa, é sempre a nossa equipa! Em oncologia é impossível fazer alguma coisa bem, sem ser em equipa.

A multidisciplinaridade na oncologia, para mim, não se pode sequer colocar em causa. É impossível realizar boa oncologia de forma isolada, isso chega a ser perigoso. Para a clínica isso é claro, para a investigação é cada vez mais assim. É impossível com a subdivisão dos diferentes cancros em doenças cada vez mais raras e em subtipos cada vez mais raros. A oncologia é muito transversal, mesmo para a investigação, quer seja na investigação clínica em que os estudos são cada vez mais multinacionais e multicêntricos, quer seja na investigação de translação que liga a básica à clínica e onde é indispensável a colaboração entre várias equipas. Mesmo na investigação básica que ainda é um pouco isolada as, pessoas estão cada vez mais a abrirem-se.

Nós aprendemos muito com as outras disciplinas e se nos estamos a movimentar na medicina em geral e na oncologia em particular, não devemos estar fechados na nossa concha. Por exemplo, nós temos muito a aprender com as neurociências, com a cardiologia e vice-versa. Os trabalhos de investigação mais interessantes são aqueles onde colaboramos com pessoas de áreas diferentes. Relativamente à minha carreira, sempre foi muito baseada no trabalho em equipa e na multidisciplinaridade.

**RPO – A família é outro pilar muito importante que a tem acompanhado ao longo da sua vida, de que forma é que este forte contributo se tem materializado?**

FC – A família é importante para todas as pessoas. É indispensável para o nosso bem-estar, é um pilar muito importante. Eu não casei, não tenho filhos e a minha família diz que eu casei com a medicina e com a oncologia em particular! Tenho uma ligação muito forte

com a minha irmã e com os meus pais. A minha irmã é a minha heroína, sempre foi! Sofreu um acidente aos 8 anos e tem suportado uma vida de muitas dificuldades, mas ao mesmo tempo de muita coragem. É professora doutorada na universidade apesar de já ter feito mais de 20 operações. Sabe o que é um sofrimento constante, mas sabe também como ultrapassá-lo e sempre com um sorriso. Isto tem sido para mim uma fonte de inspiração e de coragem. A minha mãe... se a minha mãe não tivesse feito tantos sacrifícios, eu não teria tido sequer a oportunidade de tirar o curso de medicina! Eu e o meu pai estivemos um pouco afastados durante vários anos, mas nos últimos anos conseguimos ultrapassar as nossas dificuldades e tínhamos uma boa relação. O meu pai partiu no passado verão e eu quis dedicar-lhe este prémio porque ele sempre nos amou muito, tinha muito orgulho nas filhas e ficava sempre muito contente quando uma de nós alcançava mais um passo na sua carreira. Quis dedicar-lhe o prémio porque sei que ficaria muito emocionado e muito feliz.

**RPO – O prémio femina distingue mulheres notáveis. A par do seu reconhecimento por mérito na área das ciências, foram igualmente distinguidas mulheres em áreas como literatura, arte, empreendedorismo, política, cultura e outras. Que significado tem para si esta distinção por género?**

FC – A minha afilhada estava comigo na cerimónia e eu também quis dizer que, quando ela crescer e quando for a vez de ela receber prémios, eu gostava que já não fosse preciso existir prémios especiais para as mulheres. Gostaria que houvesse igualdade e que não fosse necessário existirem prémios específicos para as mulheres. Hoje em dia ainda é preciso, porque infelizmente as carreiras das mulheres ainda são mais complicadas. Não há as mesmas oportunidades, temos de trabalhar sempre muito mais, como se tivéssemos de provar que somos melhores. Não basta sermos iguais.

A maternidade é outra dificuldade. Embora eu não tenha tido essa dificuldade, dentro da equipa existem muitas mulheres que são mães e gerir a parte familiar com a parte profissional com filhos pequenos é muito complicado. Eu sei que não é impossível e tenho como referência um dos meus mentores, a Dra. Martine Piccart que tem 3 filhos e conseguiu ter uma carreira de sucesso e uma família de sucesso!

Por outro lado, este prémio é importante para sensibilizar a sociedade relativamente ao papel da mulher, ressaltar o quanto a mulher pode trazer à sociedade nas diferentes áreas.

Por isso, quando a minha afilhada crescer eu espero que ela receba o prémio de pessoa notável e não de mulher notável!

Cada vez mais caminhamos para uma sociedade onde não há papéis masculinos ou femininos. Na medicina, por exemplo, temos assistido

**“Às vezes brinco e digo que é preciso ter mais fé para acreditar na teoria da evolução do que para acreditar que existe um Deus! Deus está em todos os caminhos e no da ciência também!”**

a uma evolução muito grande nas últimas décadas. Passou de quase não existirem mulheres para hoje serem quase 80%. No entanto é muito importante para o equilíbrio de uma equipa haver homens e mulheres.

**RPO – “ Deus é o meu melhor amigo”. Esta foi uma das frases que ouvimos ao longo do seu discurso na entrega dos troféus femina. A ciência também é um ato de fé? Deus pode estar em todos os caminhos e na ciência também?**

**FC –** Para mim, embora muitas pessoas digam e às vezes escrevam que, a ciência e a fé não podem andar juntas, eu acho exatamente o contrário. Se contarmos todas as probabilidades matemáticas de tudo isto ter acontecido por um mero acaso, é praticamente impossível. Às vezes brinco e digo que é preciso ter mais fé para acreditar na teoria da evolução do que para acreditar que existe um Deus!

Deus está em todos os caminhos e no da ciência também!

Quanto mais eu estudei medicina, mais compreendi que era impossível que tudo acontecesse por acaso e quando olho para alguns dos órgãos do corpo humano, faz-me até uma certa confusão como é que se pode pensar que tudo aquilo se formou por acaso.

Um dos órgãos que me chama sempre a atenção é o rim, que até ao ínfimo pormenor é feito de uma forma formidável! A disposição de cada célula para que funcione como um filtro correto e que filtre apenas o que é necessário, sem se perderem elementos importantes para o organismo. É um exemplo. Se olharmos para outro órgão acontece o mesmo.

Quanto mais se estuda, e não apenas na área da medicina, mais se compreende que Deus está presente. Portanto, para mim, uma coisa não é de todo incompatível com a outra. Pelo contrário.

Pessoalmente, eu não poderia viver sem fé! Não consigo entender a vida como uma limitação de 70 anos que vivemos aqui, preciso de ver a vida como um todo.

Há pouco perguntou-me pelos desafios no meu relacionamento com os doentes e este também é um desafio pessoal. Eu desejo sempre passar alguma paz e algum apoio para cada um dos doentes e, como oncologista, se começar a falar de Deus para um doente ele pode pensar que eu estou a dizer que ele vai morrer. É claro que não é fácil e é necessário encontrar equilíbrio. Encontrar uma forma de passar uma mensagem de fé e de paz, sem interferir nas crenças ou sensibilidades de cada um. Procuro tratar todos os doentes de forma igual, sejam eles de que religiões forem, de que credos forem ou que não acreditem em nada.

Quando as pessoas estão a passar por uma doença que é potencialmente fatal, 90% saem dessa prova, melhores pessoas. Não é sempre assim, também já tive casos que considero serem os 10%, de pessoas que ficam piores. Ficam mais amarguradas, mais egoístas, mais revoltadas contra Deus e contra tudo e todos, mas isso é uma minoria. A maioria aprende a colocar as prioridades em ordem e a não deixar coisas para fazer amanhã. Coisas que são importantes, que ficam muitas vezes por dizer ou por fazer, porque pode não haver amanhã.

Por outro lado, nós que lidamos com esta realidade diariamente também aprendemos muito. Nesta unidade de mama temos dois desvios na população habitual de cancro da mama. Muitas mulheres metastizadas, por inerência à minha dedicação a essa área, e muitas doentes jovens, por

sermos um centro de referência e porque as mulheres jovens procuram mais na Internet. Quando alguém com 26 anos recebe a notícia que tem um cancro metastático é muito complicado quer para a pessoa, para a família, para o que supostamente seria o noivo... E nós aprendemos que a nossa vida pode estar bem e no momento seguinte ficar mal, e pode ficar muito limitada no tempo. Isto ensina-nos muito. À medida que fui trabalhando na oncologia fui aprendendo a não deixar muitas coisas para amanhã.

**RPO – Foi também foi condecorada no dia 10 de junho deste ano, com a Ordem de Santiago da Espada, por mérito científico. Qual é para si o significado desta distinção?**

**FC –** É raro eu ficar sem palavras, é difícil deixarem-me sem palavras! Eu ia a caminho do aeroporto quando recebo um telefonema de um adjunto da Presidência da República que me diz “já sei que vai viajar, quando volta?”. Eu estava à espera de uma resposta do senhor Presidente da República ou da Primeira-Dama para fazerem a abertura do ABC, por isso nem achei estranho aquele telefonema. Respondi muito tranquilamente que voltava na terça-feira e a resposta foi, “então vai estar cá no dia 10 de junho!”. Quando ele me diz que o Senhor Presidente da República me queria condecorar eu fiquei sem palavras! Primeiro achei que era uma brincadeira, depois fiquei completamente sem palavras!

Uma distinção, um reconhecimento pelo meu país ao mais alto nível, para mim foi uma honra muito grande. Fiquei muito sensibilizada. Também foi muito importante que tivesse sido este ano, para o meu pai ainda poder assistir.

**RPO – Em que altura da sua vida tomou consciência de que a ciência era o caminho que queria percorrer?**

**FC –** Praticamente sempre soube que queria ser médica, apesar de durante toda a fase do liceu dizer à minha mãe, que era professora, que gostava de ter vivido na época de Aristóteles. Era uma época em que se podia fazer tudo! Eu também gostava muito de literatura e de um leque variado de outras opções, mas quando chegou à altura de pensar em desenvolver uma carreira e pensar no que é que podia fazer, embora eu achasse muito interessante o estudo da literatura e do português, em termos de carreira era pouco o que se podia fazer. Por isso a ciência sempre foi a minha escolha. Tive um ano ou dois de rebeldia em que achava que não queria tratar pessoas e então achava que queria ser veterinária!

**RPO – Licenciou-se em medicina pela Universidade do Porto e tem as especialidades de Oncologia e Medicina Interna. Como surge o interesse por estas áreas especificamente? E a investigação? Em que momento do seu percurso de vida surge o interesse pela investigação?**

**FC –** A medicina interna foi tirada na Bélgica. Na altura em que eu fui para Bruxelas ainda não havia a especialidade de oncologia médica, ainda estava dentro da medicina interna, pelo que tive de completar

## **“ No exterior já existe um reconhecimento de que, de Portugal podem vir grandes talentos. Às vezes é Portugal que não acredita que os portugueses podem fazer grandes feitos.”**

a minha formação e fazer um exame de medicina interna à Ordem e por isso tenho as duas especialidades, embora aquela que eu exerço é a oncologia médica. O interesse pela investigação surge muito cedo. Foi uma associação de fatores. Eu sempre tive uma mente muito inquiridora, mas por outro lado quando se dedica a vida a uma doença que é uma doença difícil, tem que se procurar uma esperança e a esperança vem muitas vezes de continuar a investigar para alterar a situação atual. A investigação sempre foi esse escape, eu diria que é quase impossível fazer oncologia sem fazer investigação, nem que seja só investigação clínica.

Também tive o privilégio de conhecer pessoas, com as quais lidei e aprendi muito desde o meu internato, que me despertaram para a área da investigação e que sempre me apoiaram nesse sentido. Alguns dos meus assistentes no tempo da faculdade e no tempo do internato geral no hospital de S. João e depois no IPO do Porto. O meu orientador de internato no IPO do Porto foi alguém que me incentivou muito nesse sentido e o próprio diretor de serviço naquela altura, também. Hoje já estão reformados, mas foram muito importantes, mesmo pelo facto de eu ter ido para Bruxelas, o que não foi um acaso!

Estávamos num intervalo de café de um curso que organizámos para o qual convidámos a Dra. Piccart. Ela não veio, mas mandou um colega que trabalhava com ela e nesse intervalo de café o meu diretor de serviço perguntou-lhe “olhe, ela não pode ir fazer um estágio?”. Eu lembro-me de ter pensado “podia ter-me perguntado primeiro se eu queria. Eu gostava mais de ir para um país onde se falasse inglês, em vez de francês!”.

Isto levou-me a um estágio de quatro meses. Escrevi dois artigos onde tomei contacto com outra realidade, uma organização totalmente diferente em que a investigação fazia parte da prática clínica e isso foi determinante para toda a minha carreira. Regressei, fiz o exame e três meses depois do meu exame de especialidade já lá estava novamente.

Na Bélgica, no serviço onde estive a investigação fazia parte da prática clínica, era indispensável fazer as duas coisas e eu acabei por interiorizar que uma não pode viver sem a outra.

**RPO – O que é que significa para si investigar? De que forma descreve o sentimento da descoberta, do momento em que a revelação científica acontece?**

**FC –** Não sei se lhe consigo responder! Acho que as descobertas que vamos fazendo acabam por nos levar a novas perguntas. É um percurso. É a mesma coisa como ter prémios, são reforços positivos!

Sempre que uma parte da nossa investigação chega a uma resposta, e embora abra um novo leque de perguntas, ajuda-nos a caminhar e a ter a sensação de que estamos a progredir, que estamos a melhorar as coisas e é evidente que isso é um sentimento muito bom.

Penso que é semelhante a quando somos crianças e descobrimos como é que alguma coisa que nos interessa funciona! Como é que aquilo funciona? Acho que se perdermos esse desejo de criança, a investigação não fará muito sentido. Tem é que se ter muita paciência, porque às vezes as respostas demoram muito tempo, muitos anos, levando as pessoas a afastarem-se da investigação. Temos de esperar e ser persistentes. É isso que eu tento passar para os mais novos. Não estou onde estou da noite para o dia, foi preciso muito trabalho, persistência em muitas coisas que não deram certo e que foi preciso largar e começar outras. A carreira na investigação é uma longa corrida. Não se pode desanimar quando os resultados são negativos, nem quando os nossos “grants” não são aceites, nem quando não somos selecionados à primeira. Não podemos desistir, devemos usar os fracassos ou a falta de sucesso para melhorar e continuar a lutar.

**RPO – Portugal tem tido um grande destaque ao nível da investigação através da publicação de vários artigos em publicações internacionais de elevado reconhecimento. Enquanto portuguesa e com um percurso internacional de sucesso, qual a sua perceção face ao trabalho que os investigadores portugueses têm realizado? O reconhecimento internacional acontece ou impõem-se a necessidade de emigrar para obter reconhecimento a este nível?**

**FC –** Eu até acho que, infelizmente, é preciso emigrar para ter reconhecimento nacional! Talvez as coisas comecem a mudar e se comece a dar valor a pessoas que fazem a sua carreira dentro de Portugal. Na medicina e na investigação ainda é muito assim. Eu acho que, e isto é outra mensagem para os jovens, devem ir para fora. Não é que seja indispensável para terem reconhecimento, mas porque nos abre a mente a outras formas de viver, a outros povos, a outras realidades e é muito importante para o nosso crescimento como pessoas e como investigadores. A experiência internacional é muito importante, mas não deveria ser indispensável para se obter reconhecimento dentro de portas. No exterior já existe um reconhecimento de que, de Portugal podem vir grandes talentos. Às vezes é Portugal que não acredita que os portugueses podem fazer grandes feitos. Em várias áreas somos vistos como um povo que tem boas ideias, um povo inteligente e empreendedor. Se fossem listadas as razões que levam as pessoas a sair neste momento, uma das razões seria o facto de não termos aqui as condições para alcançar sucesso a nível internacional. Eu nunca teria alcançado o que alcancei se tivesse permanecido aqui. A infraestrutura não me teria permitido.

**RPO – Estagiou na Unidade de Investigação de Translação do Institut Jules Bordet, em Bruxelas e no Departamento de Oncologia Molecular e Celular do MD Anderson Cancer Center em Houston, Texas. Porquê Bruxelas e Texas e não Portugal? Como foi esta experiência além-fronteiras?**

FC – Eu sabia que tinha que sair. Isso para mim sempre foi claro. Eu queria ter uma carreira na investigação e naquela altura não teria acontecido se eu tivesse ficado cá. Não havia capacidade, não havia infraestruturas nem organização. A Bélgica foi quase por acaso! Tive a sorte de encontrar lá uma pessoa que foi uma inspiração, a Dra. Martine Piccart, e a área onde eu queria realmente trabalhar. Não me especializei em mais nada que não fosse cancro da mama e cancro ginecológico e há muito tempo que estou sempre focada na mesma área. As ligações que a Dra. Piccart já tinha e que desenvolveu na década em que eu lá estive, permitiram-me ter acesso a tudo o que existe a nível mundial na área de cancro da mama. A ida para o Texas foi intencional. Eu fui para o MD Anderson para fazer trabalho de laboratório, investigação básica. Não porque quisesse fazê-lo como futuro, mas porque achei que para fazer investigação de translação tinha de conhecer os dois mundos muito bem. O mundo da investigação clínica e a clínica já conhecia e precisei de conhecer a fundo o mundo do laboratório básico para poder falar as duas línguas e para poder colocar pessoas de mundos diferentes a falar umas com as outras. A mentalidade é muito diferente num laboratório básico e na parte clínica.

**“ Um dos meus desejos a nível das guidelines da ESMO, chama-se guidelines estratificadas. Ou seja, nós emitimos o que é a primeira escolha, mas no meu entender devíamos poder emitir uma segunda melhor escolha.”**

**RPO – Os seus interesses incluem biologia do cancro da mama, fatores de prognóstico e preditivos de resposta ao tratamento sistémico e novos agentes anti-neoplásicos. O que há de novo nestas matérias?**

FC – Nos últimos 5 anos a área onde houve maior avanço foi o subtipo HER2+, com o desenvolvimento de novos medicamentos que têm um verdadeiro impacto na sobrevida e que mudaram a história natural desta doença. Este subtipo que era um dos mais agressivos, é agora um dos subtipos que, mesmo com metástases, as pessoas conseguem viver 7, 8, 9 anos. Isto mostra claramente que o entendimento da biologia, o encontrar um fator preditivo e um alvoterapêutico, e o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas pode fazer toda a diferença numa doença. Começamos a trilhar um caminho semelhante no outro subtipo, o subtipo Luminal e penso que para o ano vão aparecer novos medicamentos com um bom impacto. Vamos aguardar os resultados. Essencialmente são estes os avanços.

No triplo-negativo, os nossos avanços ainda são muito pequenos. Nestes últimos 2,3 anos, os avanços são essencialmente no conhecimento

da biologia, subdividir o triplo negativo em 7 a 10 doenças diferentes. Penso que isto é um primeiro passo para dar o passo seguinte, que são os alvos terapêuticos e as terapias dirigidas. Espero que os próximos 5 anos tragam esse avanço para os triplos negativos.

**RPO – É a responsável pelas recomendações europeias de tratamento do cancro da mama precoce e avançado (ESMO Guidelines) bem como Presidente da Conferência Internacional de Consenso sobre Cancro da Mama Avançado (ABC). Quais são os principais desafios no estabelecimento de guidelines e consenso dadas as assimetrias verificadas no acesso ao diagnóstico e ao tratamento do cancro na Europa?**

FC – Em relação às recomendações para o cancro da mama avançado, isso é a minha outra grande batalha que comecei há muito tempo. Em 2006 comecei por verificar que existia um vazio em relação a recomendações internacionais de como tratar este tipo de cancro da mama. Tem sido uma experiência crescente desde que começamos com uma *task force*, desenvolvemos as primeiras recomendações, até chegarmos à conferência que foi muito bem recebida e tem vindo a crescer. O objetivo da conferência é não só discutir um medicamento *versus* outro medicamento, mas também discutir as linhas de orientação que se devem seguir para tratar estes doentes. Evidentemente que emitimos recomendações partindo do princípio que podemos ter acesso a vários tipos de medicamentos, mas tentamos também no intervalo de 2 anos que existe entre as conferências, viajar pelo mundo inteiro e ajudar os oncologistas dos diferentes países a adaptar essas recomendações à sua realidade. Um dos meus desejos a nível das *guidelines* da ESMO, chama-se *guidelines* estratificadas. Ou seja, nós emitimos o que é a primeira escolha, mas no meu entender devíamos poder emitir uma segunda melhor escolha. Se o oncologista não tiver acesso à primeira opção que são novos medicamentos e medicamentos caros, qual é a segunda melhor opção? Cabe aos *experts* ajudar os colegas que vivem e trabalham em países que não têm acesso, a escolher a alternativa. Este é o meu desafio para 2016. Convencer o *board* da ESMO de que nós precisamos de fazer recomendações estratificadas.

**RPO – Também teve um papel ativo na comissão europeia através do projeto TRANSBIG (Framework VI da Comissão Europeia), do qual foi Directora Científica. Tendo este projeto sido considerado um dos ensaios mais inovadores da Europa na área do cancro da mama, como descreve a sua importância?**

FC – Eu coordenei o TRANSBIG, um consórcio de 40 parceiros, cujo principal projeto é o estudo MINDACT que foi o primeiro na área da oncologia a pegar num dos novos testes genómicos, usando uma nova tecnologia que neste caso foi a tecnologia dos microarray, e ver como é que podiam ser utilizados na prática clínica e ver qual o benefício adicional que trazem para além daquilo que já utilizávamos. Foi um desafio muito grande e ainda é porque os resultados ainda não foram libertados, o que poderá acontecer no próximo ano.



Lá está a persistência! Eu comecei a trabalhar neste projeto em 2003 e os resultados finais ainda não está cá fora!

Mas a provar-se, poderá mudar muito a forma como tratamos o cancro da mama. Além disso todo o trabalho que foi desenvolvido em paralelo a este estudo, foi muito importante e foi muito *ground breaking* na área da oncologia porque fomos quase os primeiros a fazê-lo. Agora já se faz mais, mas por exemplo negociar com pequenas firmas que têm testes de diagnósticos, aprender que provavelmente uma parte do proveito comercial que eles vão fazer poderá voltar para a investigação, ser reinvestido em investigação. Entender e procurar soluções para novos problemas éticos que se levantam quando se começa a utilizar parte da genética e da genómica. Há novos problemas éticos que se levantam. Começamos também desde cedo a implicar os doentes e as associações de doentes no projeto e a olhar para a complexidade de alguém que tem um diagnóstico de cancro e perceber como é que se pode explicar essa complexidade. Se toda a complexidade desta informação não é fácil para nós, mais difícil será para um doente. Houve muitos aspetos paralelos para além do ensaio clínico em si, que nos ensinaram coisas que estamos a aplicar em outros projetos e por isso a Comissão Europeia utiliza-o muito como exemplo e nós também. Houve desde a parte legal, a ética, a psicológica, o consentimento informado, o envolvimento dos doentes, a comunicação entre o investigador básico e o bioinformático, com o investigador clínico e a prática clínica. Hoje em dia começa-se mesmo a falar em incluir na reunião multidisciplinar biólogos e pessoas que desenvolvem biologia molecular. Quando eu comecei a trabalhar isto era ficção científica, mas este foi o primeiro projeto a incluir o biólogo dentro da equipa multidisciplinar. Este projeto é dado como o paradigma do ensaio clínico multidisciplinar, que liga o básico ao clínico, onde houve muitos ensinamentos que podem ser usados em outros projetos.

**RPO – Falamos há pouco da importância das equipas e da multidisciplinariedade. Como é que a multidisciplinariedade se materializa no “terreno”?**

**FC –** Eu tenho-me concentrado muito na defesa e no desenvolvimento de recursos para os doentes com cancro avançado e, inevitavelmente, a multidisciplinaridade é importante e deve envolver

outro tipo de especialidades, os grupos de doentes e os próprios doentes, a psico-oncologia, a enfermagem muito dirigida e especializada. A metodologia multidisciplinar tem contribuído muito para a descoberta de novas soluções. Existem estudos que o comprovam. Embora seja algo de difícil demonstração, porque nós não podemos randomizar uma equipa que vai trabalhar em multidisciplinaridade e outra não! É difícil para nós que temos o método científico interiorizado, mas existem estudos muito interessantes que olham para a sobrevivência e é possível verificar que em várias áreas do mundo, antes e depois da implementação de equipas multidisciplinares, há diferenças. Também as há, antes e depois da implementação de recomendações e *guidelines* internacionais. Não admira que a primeira recomendação seja tratar todos os doentes através de equipas multidisciplinares. Nesse sentido temos provas que a multidisciplinaridade não é apenas uma filosofia.

Eu tive outro privilégio que foi o de poder criar esta unidade do zero, quando cheguei a fundação ainda estava a ser construída. Era um prédio vazio. Uma das coisas que me fez aceitar este desafio, foi o facto de poder construir este projeto do zero e numa instituição que aceitou organizar-se da forma que eu considero ser a oncologia moderna. Uma unidade verdadeiramente centrada no doente. Estamos fisicamente todos no mesmo lugar. Ou seja, a equipa multidisciplinar não é um conceito, é uma realidade. Quando o doente vem, tem tudo no mesmo espaço, à exceção daquelas coisas que não é possível, que necessitam de *bunkers* como a radioterapia, a medicina nuclear e a imagem que não podem estar em todos os lugares. O doente vem e faz as suas análises, tem a equipa de enfermagem que conhece e que são sempre os mesmos, os administrativos que também são sempre os mesmos, tem as consultas de todas as especialidades aqui e vem fazer os exames de imagiologia aqui. Não é o doente que anda pelos serviços, mas sim os serviços que estão organizados para que o doente venha e esteja num lugar. Para mim esta é a oncologia do futuro, que devia ser a de agora.

**“ ... eu não gosto de olhar para um problema e dizer que é um problema. Um problema para mim tem que ter uma solução.”**

**RPO – É Diretora da Unidade de Mama do Centro Clínico Champalimaud em Lisboa, quais são os principais desafios do seu dia-a-dia?**

FC – Tempo! O meu principal desafio é que o dia não tem horas que chegue. É complicado de gerir. Eu não quero deixar de fazer clínica, para mim é indispensável manter o contacto com os doentes, mas a clínica em oncologia é muito absorvente e não pode ser de outra forma. Por outro lado eu também tenho de ter tempo para desenvolver toda a parte da investigação, a parte da organização do serviço aqui e a ligação com todos os projetos a nível internacional em que estou envolvida. Então, o meu principal desafio é tempo! Se eu tivesse forma de esticar as horas num dia...

**RPO – Como classifica a sua carreira?**

FC – Eu acho que a minha carreira se divide em duas grandes palavras: Investigação e Educação. Um dos pilares do meu desenvolvimento, para além da Dra. Piccart é o Dr. Alberto Costa da Escola Europeia de Oncologia. Há muito tempo que eu faço parte da Escola Europeia de Oncologia e muitos de nós estamos perfeitamente cientes que se o conhecimento que existe atualmente fosse aplicado corretamente em todo o mundo, a mortalidade por cancro diminuiu cerca de um terço. A investigação é importante porque há muita coisa que desconhecemos, porque há muitas mortes mesmo com o melhor tratamento que conhecemos atualmente, mas por outro lado, existem muitas mortes por falta de conhecimento, por falta de uma educação oncológica profunda e por falta de aplicação das recomendações que existem e que utilizam o conhecimento atual. Eu considero que as duas têm que andar em paralelo, a investigação e a educação.

Uma das vertentes mais importante da minha carreira tem sido a investigação translacional na área dos fatores preditivos e prognósticos. Como já disse anteriormente, tive o privilégio de dirigir um consórcio europeu de 40 parceiros que realizou o primeiro e o principal estudo na área do cancro da mama com um novo teste genómico, vindo a sua aplicação na clínica. Gerir um consórcio de 40 parceiros nas mais variadas áreas, desde a bioinformática à parte clínica, não foi fácil e ensinou-me muito em termos de diplomacia.

**RPO – Quem é a Fátima Cardoso?**

FC – Sou uma mulher simples, apesar da minha cabeça estar sempre a pensar em coisas complexas! Essencialmente sou uma pessoa franca, embora a franqueza excessiva me tenha trazido alguns dissabores, mas ainda assim eu prefiro ser franca e dizer aquilo que penso mesmo que seja incomodativo. A verdade por vezes abana muita gente e isso é importante. É importante que se chame à atenção de muitas coisas, só assim é que se consegue mudar. Por outro lado, eu não gosto de olhar para um problema e dizer que é um problema. Um problema para mim tem que ter uma solução. Pode demorar muito tempo, mas com persistência, com pensamento criativo e tirando o melhor de cada pessoa, colocando-as a trabalhar em conjunto, conseguimos sempre melhorar. O objetivo é fazer sempre com que a nossa vida tenha menos despedidas.

Também gosto muito de tecnologias e de literatura. Gosto muito de ler e ler coisas que não tenham necessariamente a ver com medicina, mas o meu desafio tempo, é um desafio!

Durante muitos anos escrevi poemas e hoje não o faço, porque não tenho o tempo e o sossego necessários. Isto é um dos meus *regrets*, não ter mais tempo para fazer coisas fora da medicina, embora tenha esperança de recuperar esta faceta. A minha família é uma família de engenheiros e professores, há poucos médicos, eu é que degenei um bocado. A minha mãe é professora de português e a literatura esteve sempre muito presente na minha vida. Gosto muito de Fernando Pessoa e dos sonetos de Camões. Gosto muito dos clássicos, acho que têm mais profundidade.



SIMPÓSIO NACIONAL

2015



SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
ONCOLOGIA

# JOVENS NA ONCOLOGIA

**20/21**  
NOVEMBRO'15

PALACE HOTEL  
MONTE REAL

especial  
simpósio

Simpósio Nacional SPO  
2015

A primeira edição do Simpósio Nacional SPO teve lugar no passado dia 20 e 21 de novembro no Palace Hotel Monte Real. Um evento científico organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) que foi ao encontro das gerações mais jovens da Oncologia. A vontade é de estabelecer uma periodicidade anual, tendo já ficado em agenda a próxima edição que será nos dias 17,18 e 19 de novembro de 2016. “ O Simpósio Nacional SPO foi desenhado com base naquele que foi o trabalho da Sociedade ao longo do ano. Este desenho reflete as áreas mais exigentes e que consideramos serem mais importantes de abordar, quer pelo seu nível de envolvimento multiprofissional, quer pelo desenvolvimento clínico que tem tido nos últimos anos.” Afirma Gabriela Sousa, presidente da SPO, em entrevista ao jornal do congresso.



O evento foi precedido com a realização de dois cursos no dia 20 de novembro, “Tumores Hereditários” e “Comunicação com o doente oncológico”, dando assim seguimento à sua componente formativa. O dia 21 marcou a sua agenda com a realização de 3 mesas redondas à volta de temas como a saúde dos profissionais, o futuro da oncologia em Portugal e ainda os desafios e oportunidades dos sobreviventes de cancro; com duas sessões especiais realizadas em parceria com outras sociedades



médicas, a Sociedade Portuguesa de Medicina da reprodução e a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos, e em discussão estiveram as recomendações para a preservação da fertilidade no doente oncológico e as recomendações para a admissão dos doentes oncológicos em unidades de cuidados intensivos. Houve ainda lugar para uma conferência cujo tema foi o melhor da imunoterapia em 2015.





SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
ONCOLOGIA

agenda  
**2016**

### **CURSO DE EPIDEMIOLOGIA**

Lisboa: 20 e 27 de Fevereiro e 5 de Março

Seminário: 16 de Abril

### **PROGRAMA DE INVESTIGAÇÃO NO CANCRO DA PRÓSTATA – REACT**

Ano 2016 e 2017

### **CURSO DE INTRODUÇÃO À ESPECIALIDADE DE ONCOLOGIA**

27 de Fevereiro

### **CURSO DE PREPARAÇÃO PARA O EXAME FINAL DA ESPECIALIDADE DE ONCOLOGIA**

29 de Outubro

### **CURSO DE EMERGÊNCIAS EM ONCOLOGIA**

22 de Setembro

### **REUNIÃO ANUAL SPO 2016**

17-19 novembro de 2016

### **CURSO DE SUPORTE AVANÇADO DE VIDA**

23 e 24 de Setembro



## Perceções e Preocupações dos Profissionais Mais Jovens Ligados à Oncologia

A Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) promoveu a realização de um inquérito para apurar quais são as perceções e preocupações dos profissionais mais jovens que se encontram ligados à Oncologia. Apresentamos as principais conclusões deste inquérito que decorreu de março a outubro de 2015.

No que respeita às preocupações, 58% da população inquirida identifica o acesso à melhor terapêutica de acordo com o estado da arte como a sua primeira preocupação e 22% às assimetrias institucionais, regionais e nacionais no acesso a cuidados. Para 34% a segunda preocupação é o acesso a cuidados continuados *versus* paliativos. (gráfico 1)

Na lista das prioridades, a maioria (56%) volta a referir o acesso ao melhor tratamento de acordo com o estado da arte, precoce e equitativo em todas as regiões do país. A rede de cuidados continuados e paliativos é identificada por 34% como primeira, segunda e terceira prioridade. A prioridade menos enunciada é o envolvimento da sociedade no que respeita aos direitos e deveres do doente oncológico, com um *score* médio de 2,67. (gráfico 2)

No que respeita às grandes dificuldades na luta contra o Cancro, 80% salientam a carência de profissionais nos cuidados de saúde primários/hospitalares e 76% identificam a falta de conhecimento da população no que diz respeito aos problemas oncológicos. (gráfico 3)

Quanto à necessidade de formação dos médicos oncológicos, a falta de apoio à investigação clínica e a estágios internacionais é reconhecida como primeira necessidade por 26% dos jovens profissionais. (gráfico 4)

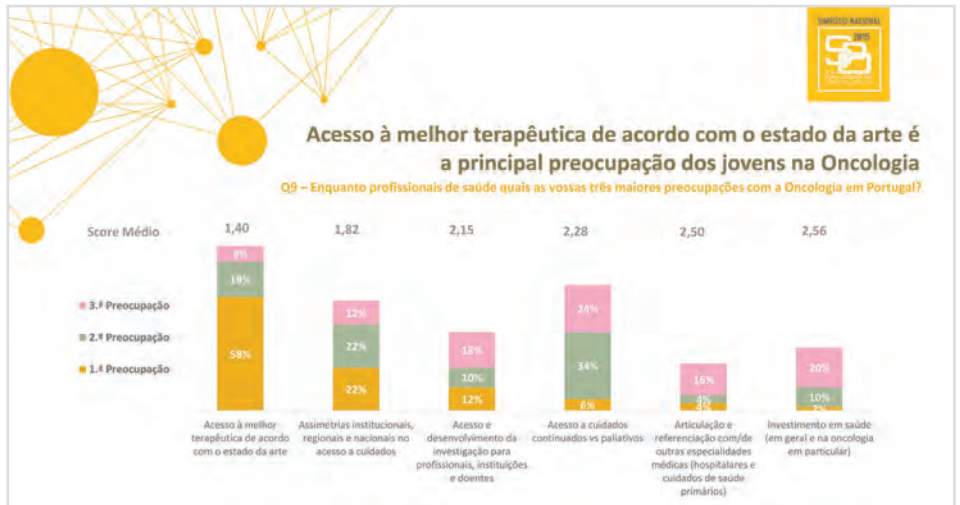


Gráfico 1

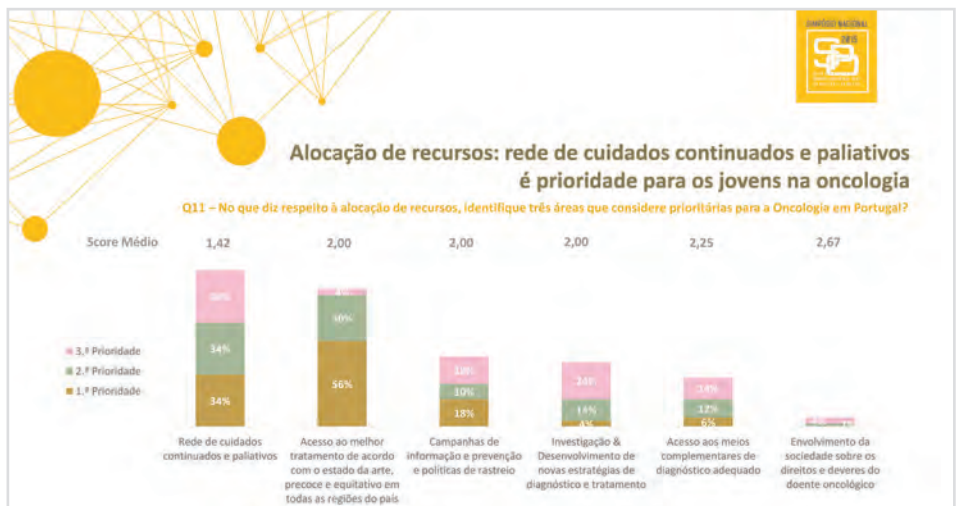


Gráfico 2



Gráfico 3



Gráfico 4



Gráfico 5

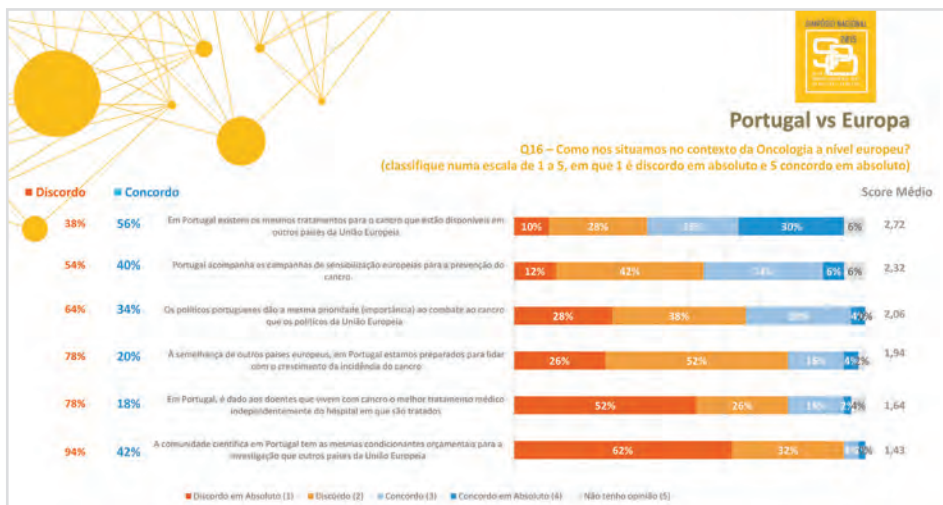


Gráfico 6

Nas Instituições e Cuidados de Saúde, também é necessária uma avaliação sistemática para que sejam corrigidas lacunas e necessidades estruturais, conforme ditam 78% dos inquiridos. 46% Nomeiam a necessidade das unidades prestadoras de cuidados oncológicos integrarem um serviço de investigação clínica como parte das suas atividades quotidianas. (gráfico 5)

80% Dos profissionais inquiridos dizem que o governo não faz o investimento necessário para que os doentes tenham acesso às terapêuticas mais avançadas e 74% discordam que a Rede de Referência Hospitalar de Oncologia está a ser utilizada convenientemente para a definição da política de saúde oncológica em Portugal. Ainda neste âmbito, 64% dos profissionais discordam que os doentes oncológicos, em Portugal, estejam a receber tratamento de acordo com as recomendações internacionais e segundo o estado da arte.

Por outro lado, 76% dos inquiridos concorda que os portugueses estão pouco informados sobre a prevenção e tratamento do cancro e para 74% destes profissionais, um diagnóstico de cancro continua a ser uma sentença de morte. A ideia de que os doentes oncológicos não têm acesso aos tratamentos mais avançados por serem demasiado caros é aceite por 70% da população inquirida.

Quando se compara Portugal com os restantes países da Europa, a grande maioria dos inquiridos, 94% diz que a comunidade científica portuguesa não tem as mesmas condicionantes orçamentais para a investigação relativamente a outros países da União Europeia. (gráfico 6) Mas neste contexto as discordâncias vão um pouco mais longe e 78%, dos inquiridos não concorda que, à semelhança de outros países europeus, Portugal esteja preparado para lidar com o crescimento da incidência do cancro.

Os resultados deste inquérito estão disponíveis para consulta em [www.sponcologia.pt](http://www.sponcologia.pt)



publicação  
científica

artigo  
original

## Tumores Primários Síncronos do Ovário e Endométrio

### *Synchronous Primary Tumors of the Ovary and Endometrium*

#### Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores apresenta conflito de interesses.

Data de Submissão: 23 de janeiro de 2015

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

#### Autores

Lúcia Correia; Vera Mourinha; Ana Marujo; António Gomes; Ana Jorge

#### Filiação

Instituto Português de Oncologia de Lisboa – Francisco Gentil, Lisboa

#### Financiamento

Nenhum dos autores recebeu financiamentos

#### Correspondência

Lúcia Correia

Morada: Praça das Flores N°3 2° Dto 2625-419

Forte da Casa

Telem: +351934236134

E-mail: luciaacorreia@gmail.com

#### Resumo

**Objectivos:** Comparar as características clínicas, histológicas e a progressão dos tumores primários síncronos de ovário e endométrio com os respetivos tumores isolados.

**Métodos:** Estudo retrospectivo caso-controlo.

**Resultados:** Os tumores síncronos surgiram em mulheres mais jovens ( $55.1 \pm 11.4$  anos vs  $58.4 \pm 13.1$  p:0.272 vs  $67.0 \pm 9.7$  p<0.001) e eram sobretudo do subtipo endometrióide (ovário 68%vs13% p<0.001; endométrio 86%vs82% p:0.937). Foram diagnosticados maioritariamente em estádios iniciais (ovário 71%vs38% p:0.006; endométrio 93%vs77% p:0.121) e apresentaram uma taxa de sobrevivência superior (82% vs 63% vs 73%).

**Conclusão:** Os tumores síncronos do ovário e endométrio são uma entidade rara associada a um melhor prognóstico quando comparados com os respetivos tumores isolados, especialmente os tumores isolados do ovário.

**Palavras chave:** tumores primários síncronos, ovário, endométrio

#### Abstract

**Purpose:** To compare clinical and histologic characteristics and the progression of synchronous primary tumors of the ovary and endometrium with the respective isolated tumor.

**Methods:** Retrospective case control study.

**Results:** Synchronous primary tumors arose in younger women ( $55.1 \pm 11.4$  years vs  $58.4 \pm 13.1$  p:0.272 vs  $67.0 \pm 9.7$  p<0.001) and were mostly of the endometrioid subtype (ovarian tumors 68%vs13% p<0.001; endometrial tumors 86%vs82% p:0.937). They were more often diagnosed in early stages (ovarian tumors 71%vs38% p:0.006; endometrial tumors 93%vs77% p:0.121) and had an better survival rate (82% vs 63% vs 73%).

**Conclusion:** Synchronous primary tumors of the ovary and endometrium are a rare entity associated with a better prognosis when compared with their respective isolated tumors, specially isolated ovarian tumors.

**Keywords:** synchronous primary tumors, ovary, endometrium.

#### Introdução

Os tumores primários síncronos de origem ginecológica são uma entidade rara. De entre estes, o diagnóstico simultâneo de tumores primários do ovário e do endométrio constituiu a forma mais comum, ocorrendo em 5% das doentes com tumores do endométrio e em 10% daquelas com tumores do ovário.<sup>1,2,3</sup>

O principal desafio clínico e anátomo-patológico consiste na distinção entre tumores primários síncronos e tumores secundários. De facto, a existência em simultâneo de tumores no endo-

métrio e no ovário pode representar uma de três condições: 1) tumores primários síncronos, 2) tumor primário do endométrio com metástases ováricas e 3) tumor primário do ovário com metástases endometriais. Os critérios anátomo-patológicos que permitem o diagnóstico diferencial foram inicialmente propostos por Ulbright e Roth<sup>4</sup> em 1985 e confirmados por Scully et al<sup>5</sup> em 1998.

Com este trabalho os autores pretendem avaliar a incidência, as características e a evolução de uma série de tumores primários síncronos do ovário e endométrio, comparativamente ado respetivos tumores isolados.

## Métodos

Estudo retrospectivo dos casos de tumores primários síncronos do ovário e endométrio (doravante designados apenas por tumores síncronos), diagnosticados entre janeiro de 2003 e dezembro de 2012.

O diagnóstico de tumores síncronos foi confirmado histologicamente, na mesma peça operatória, segundo as regras descritas por Ulbright e Roth.<sup>4</sup> As características demográficas e histológicas, o estadiamento FIGO 2009 e a taxa de sobrevivência (global e aos 5 anos) dos tumores síncronos (grupo1) foram analisados e comparados com casos de tumores isolados do ovário (grupo 2) e do endométrio (grupo3). Para formação dos grupos de controlo foram selecionados, numa proporção 2:1, os tumores diagnosticados nos dias subsequentes. Foram excluídos os casos de tumores *borderline* do ovário. Os dados foram obtidos através do Registo Oncológico Regional do Sul e da consulta dos processos clínicos.

Foi utilizado o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para análise estatística.

Dados quantitativos são apresentados em valores médios  $\pm$  desvio padrão (DP) e dados qualitativos em valor absoluto (n) e percentagem (%). Para comparação dos resultados entre amostras independentes foram utilizados os testes *t de Student* (variáveis contínuas) e o  $\chi^2$  e teste exato de Fisher (variáveis categóricas).

Os resultados da taxa de sobrevivência global foram ajustados à idade das doentes, ao tipo histológico e ao estágio FIGO 2009 com recurso a análise multivariada (regressão logística), com intervalo de confiança de 95%. Para um nível de significância  $\alpha=0,05$ , consideramos existir significado estatístico quando valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

De janeiro de 2003 a dezembro de 2012 foram identificados 28 casos que cumpriram os critérios diagnósticos de tumores síncronos. No mesmo período de tempo foram diagnosticados 823 tumores malignos do ovário e 1828 tumores malignos do endométrio, conferindo aos tumores síncronos uma incidência de 34 casos em 1000 cancros do ovário e de 15 em cada 1000 tumores malignos do endométrio.

As características demográficas das doentes surgem resumidas na Tabela I. As doentes com tumores síncronos apresentaram uma idade média inferior à das mulheres com tumores isolados do ovário e do endométrio ( $55.11 \pm 11.36$  versus  $62.70 \pm 12.30$  anos, valor  $p = 0.006$ ). No entanto, quando consideradas separadamente, essa diferença apenas se verificou quando comparadas com as mulheres com tumores isolados do endométrio ( $58.38 \pm 13.13$  versus  $67.04 \pm 9.74$  anos, valor  $p < 0.001$ ).

Do mesmo modo, a percentagem de mulheres em fase pós-menopausa foi menor no grupo dos tumores síncronos, verificando-se a principal diferença quando comparada com as doentes com tumores isolados do endométrio (67.9% versus 96.4%, valor  $p = 0.001$ ).

Histologicamente, os tumores do ovário e endométrio pertencentes ao grupo dos tumores síncronos eram mais frequentemente do tipo endometrióide (ovário: 67.9% e endométrio: 85.7%). Não foi identificado nenhum tumor do ovário associado a endometriose e a coexistência de endometriose, no mesmo ovário ou no ovário contralateral, verificou-se em apenas dois casos. Em três casos o tumor do endométrio era de tipo misto, apresentando todos estes um componente endometrióide.

No grupo dos tumores isolados do endométrio o tipo endometrióide

Tabela I - Características demográficas

Características	Tumores síncronos n=28		Tumores isolados do ovário n=56			Tumores isolados do endométrio n=56		
	n	%	n	%	valor p	n	%	valor p
<b>Idade (anos)</b>								
média $\pm$ DP	55.11 $\pm$ 11.36		58.13 $\pm$ 13.13		0.273	67.04 $\pm$ 9.74		<0.001
mínimo - máximo	31 - 86		48 - 87			48 - 90		
20-40	2	7.1	3	5.4		0	0	
41-60	19	67.9	33	58.9		17	30.4	
61-80	6	21.4	16	28.6		33	58.9	
>80	1	3.6	4	7.1		6	10.7	
<b>Pós-menopausa</b>	19	67.9	45	80.4	0.319	54	96.4	0.001

Tabela I: DP - desvio padrão. Valores expressos em valor absoluto (n) e percentagem (%), exceto quando indicado.

foi identificado em 82.1% dos casos (versus 85.7% no grupo 1, valor  $p = 0.937$ ). Cinquenta e dois por cento dos tumores isolados do ovário eram do tipo seroso, representando os tumores do tipo endometrióide apenas 12.5% dos casos (versus 67.9% no grupo 1, valor  $p < 0.001$ ). Neste grupo, em 28.6% dos tumores não foi possível determinar o tipo histológico – Gráfico 1.

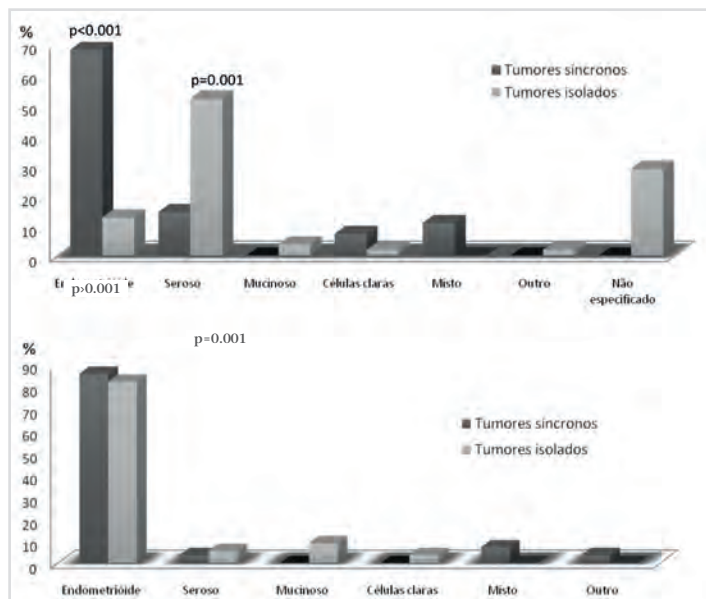


Gráfico 1: Tipo histológico. A- Tumores do ovário; B- Tumores do endométrio.

Os tumores síncronos apresentaram um tipo histológico concordante em 19 casos (67.9%) – 18 tumores do tipo endometrióide e 1 caso de tumores serosos. Os tumores síncronos com tipos histológicos discordantes ( $n=9$ ) surgem descritos na Tabela II. As doentes com tumores síncronos concordantes apresentaram uma idade média cinco anos inferior às mulheres com tumores síncronos com histologias discordantes, apesar de essa diferença não se traduzir numa diferença estatisticamente significativa ( $53.42 \pm 17.35$  versus  $58.67 \pm 7.11$ , valor  $p = 0.281$ ).

À semelhança dos tumores isolados, o diagnóstico dos tumores do endométrio do grupo dos tumores síncronos foi realizado, sobretudo, em

estádios precoces (estádios I e II – grupo 1: 92.9% e grupo 3: 76.8%, valor  $p = 0.121$ ), o que não se verificou quando comparámos os tumores do ovário dos dois grupos. De facto, contrariamente aos tumores do ovário pertencentes ao grupo dos tumores síncronos, que foram diagnosticados em estádios precoces em 71.4% dos casos, apenas 37.5% dos tumores isolados do ovário se apresentaram nesses estádios (valor  $p = 0.006$ ) – Gráfico 2.

Em 22 casos de tumores síncronos existia informação disponível acerca da apresentação clínica. Nestes, a hemorragia uterina anómala foi referida por 50% das doentes, seguida das algias pélvicas (14%). Apenas numa doente o aumento do volume abdominal surgia como principal sintoma. Vinte e sete por cento das mulheres eram assintomáticas.

O tratamento foi, em todos os grupos, ajustado ao tipo de tumor primário e ao estadiamento.

A cirurgia foi o tratamento primário em todos os tumores síncronos. Adjuvamente, 17.9% das mulheres realizaram radioterapia e 64.3% quimioterapia com esquemas de primeira linha combinando carboplatina e paclitaxel.

Quanto à evolução destes tumores, foi avaliada a taxa de sobrevivência global e aos cinco anos de seguimento.

O tempo mediano de follow-up foi de 48 (5-105) meses.

Mulheres com tumores síncronos apresentaram a maior taxa de sobrevivência global, seguindo-se os tumores isolados do endométrio, tendo as doentes com tumores isolados do ovário a pior taxa de sobrevivência (82.1%, 73.2% e 62.5%, respetivamente).

Analisando separadamente tumores síncronos concordantes do tipo endometrióide com aqueles em que pelo menos um dos tumores apresentava uma histologia não endometrióide, verificámos que os primeiros apresentam uma taxa de sobrevivência superior (94.4% versus 40%, valor  $p = 0.04$ ).

Ajustados os resultados por idade, estágio e tipo histológico, verificámos que o estágio FIGO foi o principal fator determinante, com as doentes com um tumor síncrono diagnosticado nos estádios I ou II a ter uma taxa global de sobrevivência 74% superior àquelas com tumores em estádios avançados [odds ratio: 0.26 IC 95% (0.085-0.810), valor  $p=0.020$ ].

Catorze mulheres do grupo de estudo e 28 de cada grupo controlo apresentavam um seguimento superior ou igual a cinco anos. Destas, a taxa de

**Tabela II – Tumores síncronos de tipo histológico discordante**

Casos	Tumor do ovário	Tumor do endométrio
1	Cistadenocarcinoma seroso	Carcinossarcoma
2	Cistadenocarcinoma seroso	Adenocarcinoma endometrióide
3	Adenocarcinoma seroso	Adenocarcinoma endometrióide
4	Cistadenocarcinoma misto (endometrióide e seroso)	Adenocarcinoma endometrióide
5	Adenocarcinoma misto (endometrióide e seroso)	Adenocarcinoma endometrióide
6	Adenocarcinoma misto (endometrióide e mucinoso)	Adenocarcinoma endometrióide
7	Cistadenocarcinoma de células claras	Adenocarcinoma misto (endometrióide e mucinoso)
8	Adenocarcinoma de células claras	Adenocarcinoma endometrióide
9	Adenocarcinoma endometrióide	Adenocarcinoma misto (endometrióide e pavimentoso)

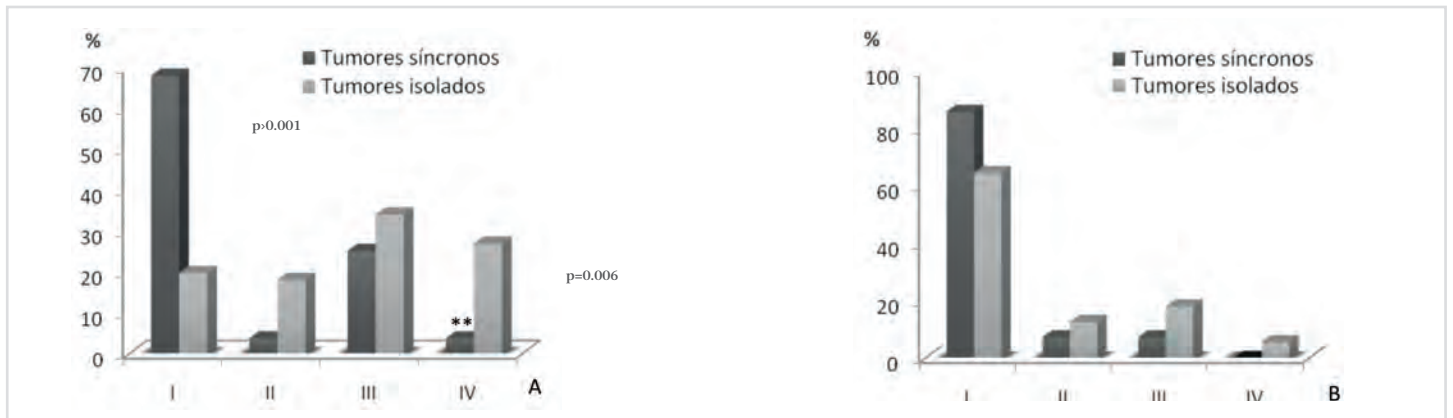


Gráfico 2: Tipo histológico. A - Tumores do ovário; B - Tumores do endométrio.

sobrevivência foi superior no grupo dos tumores síncronos (86%), seguindo-se os tumores isolados do endométrio (61%), tendo os tumores isolados do ovário a pior taxa de sobrevivência aos cinco anos (50%) – Gráfico 3. A diferença na taxa de sobrevivência a 5 anos obtida entre tumores síncronos e tumores isolados do ovário mostrou estar próxima da significância estatística (valor  $p = 0.05$ ).

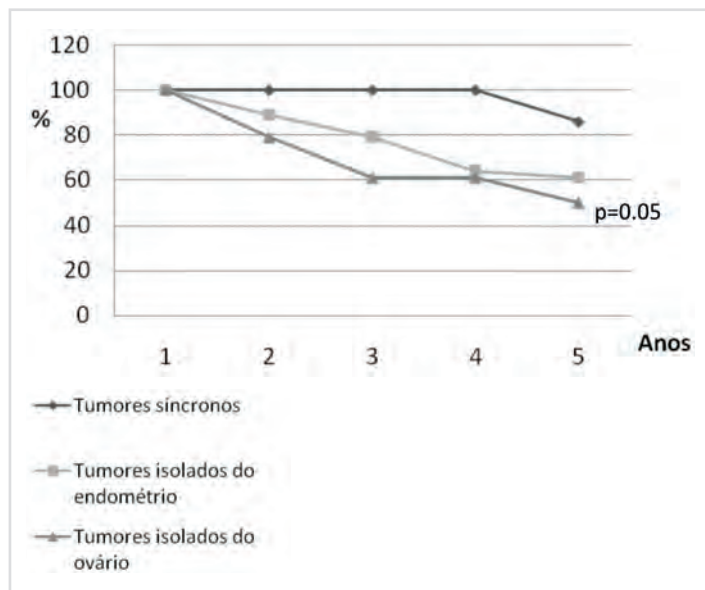


Gráfico 3: Sobrevivência aos 5 anos.

## Discussão

Os tumores síncronos do ovário e endométrio são a forma mais comum de tumores simultâneos do aparelho genital feminino mas a sua patogénese permanece por esclarecer. Alguns autores postulam a teoria de que o epitélio do colo do útero, corpo uterino, trompas de Falópio, ovários e superfície peritoneal, dada a sua origem mülleriana comum, partilham recetores moleculares que respondem a estímulos cancerígenos, levando ao desenvolvimento de vários tumores primários de forma síncrona.<sup>6,7,8,9</sup>

Esta hipótese forneceria também a explicação para a existência de tumores do mesmo tipo histológico, ficando contudo por explicar os casos de histologias discordantes.<sup>10</sup>

O diagnóstico simultâneo de múltiplos tumores primários foi descrito pela primeira vez por Billroth, em 1869. Este autor defendia que os tumores deveriam ser histologicamente diferentes, ter origem em diferentes locais e serem capazes de produzir as suas próprias metástases.<sup>11</sup> No entanto, a rigidez destes critérios excluía um número elevado de casos, levando outros autores a propor critérios alternativos. Ulbright e Roth estabeleceram, em 1985, os critérios anátomo-patológicos que permitem o diagnóstico diferencial entre tumores síncronos primários do ovário e endométrio e lesões metastáticas.<sup>4</sup> Segundo os autores, podemos concluir pela existência de tumores síncronos do ovário e endométrio quando não há extensão direta entre eles; a invasão do miométrio está ausente ou é mínima; não há invasão vascular (venosa e linfática); as duas neoplasias estão confinadas às localizações primitivas ou tem disseminação mínima, são bem diferenciadas e não há envolvimento das trompas de Falópio.

Na nossa amostra, os tumores síncronos corresponderam a 3.4% dos tumores do ovário e 1.5% dos tumores do endométrio. As incidências obtidas são inferiores aquelas descritas por Zaino<sup>1</sup> e Soliman<sup>2</sup>, mas aproximando-se dos resultados obtidos por Williams<sup>3</sup> e Chiang<sup>10</sup>. Num estudo populacional, Williams et al concluíram que os tumores síncronos do ovário e endométrio representam menos de 3% dos 56986 cancros do ovário, independentemente do intervalo de tempo que medeia o diagnóstico dos dois tumores. No estudo de Chiang et al os tumores síncronos corresponderam a 3.3% dos 844 cancros do endométrio e 2.7% dos 1004 cancros do ovário analisados.

A maioria dos tumores síncronos (endométrio e ovário) analisados era do tipo endometrióide. Se este foi o tipo histológico mais frequente também dos tumores isolados do endométrio, o mesmo não se verificou nos tumores isolados do ovário, em que o tipo seroso foi o mais prevalente.

A existência de endometriose é considerada por alguns autores como um fator de risco para a existência de tumores do ovário do tipo endometrióide.<sup>12,13,14</sup> Desde a primeira descrição, por Sampson em 1925, de um tumor do ovário derivado de uma lesão de endometriose, vários estudos retrospectivos têm documentado uma taxa crescente de endometriose em mulheres com cancro do ovário, especialmente naqueles com histologia endometrióide ou de células claras. Na nossa série, à semelhança de outros autores<sup>4,9</sup>, tal associação não se confirmou.

Na nossa amostra, em 28.6% dos tumores isolados do ovário não foi possível determinar o tipo histológico. Estes casos, em estádios IIIC e IV (FIGO 2009), apresentaram critérios imagiológicos de irressecabilidade, pelo que viram o diagnóstico de malignidade confirmado após biópsia ou citologia aspirativa imagiológicamente guiadas e foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

A maioria dos tumores síncronos foi diagnosticada em estádios precoces. Tal como preconizado por Ulbright e Roth<sup>4</sup>, 70% dos tumores do ovário e 86% dos tumores do endométrio do grupo dos tumores síncronos eram limitados à sua localização primitiva, ou seja, pertenciam ao estágio I da FIGO. A principal diferença verificou-se quando comparámos estes tumores com os tumores isolados do ovário, que em apenas 20% dos casos foram diagnosticados no estágio I (valor  $p < 0.001$ ). Esta diferença parece advir do facto de a coexistência de um tumor do endométrio, que cursa precocemente por hemorragia uterina anómala, conduzir a uma investigação etiológica que diagnostica a existência de um tumor assintomático do ovário. Na ausência de sintomatologia decorrente da coexistência do tumor do endométrio estes tumores do ovário só mais tardiamente seriam detetados, como se pode verificar no grupo controlo constituído por tumores isolados do ovário. Esta nossa hipótese encontra eco noutros estudos.<sup>8,1,15,16</sup> A cirurgia constituiu a primeira abordagem terapêutica dos tumores síncronos, sendo os tratamentos adjuvantes ajustados aos estádios e subtipos histológicos. Por ser uma entidade rara, alguns autores consideram que a terapêutica adjuvante é ainda um tema controverso.<sup>4,9,17</sup>

O melhor prognóstico dos tumores síncronos, comparativamente aos controlos, poderá justificar-se pelos estádios mais precoces aquando do diagnóstico, pela menor idade das doentes e pela predominância de tumores do tipo endometrióide.

O estadiamento é, em todos os trabalhos, considerado o principal fator de prognóstico de uma neoplasia. A menor idade destas doentes pode estar associado a um melhor *performance status* que também interfere no prognóstico. A pior taxa de sobrevivência dos tumores síncronos não endometrióides foi também descrita por outros autores.<sup>3,9</sup> Estes achados podem ser atribuídos à maior agressividade dos restantes subtipos histológicos, frequentemente associados a invasão profunda do miométrio ou invasão hilar ovárica.<sup>3,1,9,16</sup>

Após análise multivariada o estágio FIGO revelou-se o principal fator com influência na sobrevivência destas doentes.

Os autores consideram como principal ponto forte o facto de neste trabalho se compararem os tumores síncronos com os seus respetivos tumores isolados. De facto, a maioria das publicações abordam os tumores síncronos de modo isolado ou em comparação com os tumores isolados do ovário.

Apresenta como principais limitações o reduzido número de casos, apesar de este ser inerente à própria raridade desta entidade, e o facto de ser um estudo retrospectivo.

## Conclusão

Os tumores síncronos do ovário e endométrio surgiram em mulheres mais jovens, sendo o subtipo histológico mais frequente o endometrióide. Foram diagnosticados em estádios mais precoces e associaram-se a uma maior taxa de sobrevivência. Apesar do tratamento ideal permanecer em estudo, a cirurgia constitui a primeira abordagem terapêutica.

## Referências

- Zaino R, Whitney C, Brady MF, De Geest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 355–62.
- Soliman PT, Slomavitz B, Broaddus. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 456–62.
- Williams MG, Bandera EV, Demissie K, Rodríguez-Rodríguez L. Synchronous primary ovarian and endometrial cancers. A population-based assessment of survival. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 783–9.
- Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 28–34.
- Scully R, Young R, Clement P. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington (DC) 1998. Tables 5-1-5-3.
- Lauchlan SC. The secondary Müllerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 133–46.
- Sica V, Nola E, Contieri E et al. Estradiol and progesterone receptors in malignant gastrointestinal tumors. *Cancer Res* 1984; 44: 4670–4.
- Eisner RF, Nieberg RK, Berek JS. Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 335–9.
- Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R: Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982; 50: 163.
- Chiang YC, Chen CA, Huang CY, Hsieh CY, Cheng WF. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 159–64.
- Saraiva J, Cunha F, Passos MJ et al. Neoplasias malignas primitivas do aparelho genital feminino. *Acta Med Port* 1995; 8: 585–8.
- Choo YC, Naylor B. Multiple primary neoplasms of the ovary and uterus. *Int J Gynecol Obstet* 1982; 20: 327.
- Cummings PA, Fox H, Langley FA. An electron microscopic study of the endometrioid adenocarcinoma of the ovary and a comparison of its fine structure with that of normal endometrium and adenocarcinoma of the endometrium. *J Pathol* 1979; 113: 165.
- Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Liapis A, Papadias K, Kairi-Vassilatos E, Hasiakos D. Synchronous ovarian and endometrial carcinoma: a strong link to endometriosis? *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 256–9.
- Castro IM, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 521–5.
- Montoya F, Martin M, Schneider J, Matia JC, Rodriguez-Escudero FJ. Simultaneous appearance of ovarian and endometrial carcinoma: a therapeutic challenge. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 135–9.
- Falkenberg SS, Steinhoff MM, Gordinier M, Rappoport S, Gajewski W, Granai CO. Synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. A clinicopathologic study of 22 cases. *J Reprod Med* 1996; 41: 713–8.

artigo  
original**Cancro da Mama e Ovário Hereditário: sintomas de depressão e ansiedade pós teste genético para os genes BRCA.***Hereditary Breast and Ovarian Cancer: depression and anxiety symptoms, after genetic testing for BRCA genes.***Conflitos de Interesse**

Sem conflito de interesses.

Data de Submissão: 07 de março de 2014

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

**Autores**Vânia Machado<sup>1,2</sup>, Isabel Cordeiro<sup>1</sup>, Jorge Sequeiros<sup>2,3</sup>, and Milena Paneque<sup>2,3</sup>**Filiação**<sup>1</sup> Serv. Genética Médica, Hosp. Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Lisboa, Portugal<sup>2</sup> ICBAS, Univ. Porto, Portugal<sup>3</sup> CGPP, IBMC – Institute for Molecular and Cell Biology, Univ. Porto, Portugal**Correspondência**

Vânia Machado

Centro de Genética Preditiva e Preventiva-IBMC  
Rua do Campo Alegre, 823 4150-180 – Porto  
Portugal**Resumo**

O cancro da mama é uma das mais comuns e importantes doenças que afetam as mulheres e, em Portugal, é a segunda causa de morte por cancro na mulher.

Os fatores genéticos contribuem em cerca de 5% para os casos de cancro da mama e ovário hereditário, sendo os genes mais estudados o *BRCA1* e o *BRCA2*. O cancro da mama e ovário hereditário tem uma hereditariedade autossómica dominante e uma penetrância incompleta. O diagnóstico de cancro da mama suscita nas mulheres *distress* e sinais/sintomas de depressão e ansiedade. A manifestação desses sinais/sintomas é influenciada por variáveis tais como a idade, o estado civil, educação, profissão e história pessoal e familiar.

Foi estudado um estudo retrospectivo, entre 2007-2010 com os seguintes objetivos: 1) Identificar os sinais/sintomas de depressão nas mulheres que realizaram o teste genético para o cancro da mama e ovário hereditário; 2) Averiguar a presença de sinais/sintomas de depressão/ansiedade relacionados com o resultado; 3) Demonstrar a necessidade de apoio psicológico consoante o resultado molecular.

O estudo foi realizado no Serviço de Genética do Hospital de Santa Maria em Lisboa. Todas as mulheres com mais de 18 anos que realizaram o teste genético para diagnóstico e teste preditivo foram convidadas a participar no estudo.

No total participaram 72 mulheres, 52 sem mutação detetada e 20 com mutação detetada nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

As entrevistas foram realizadas por telefone e a análise estatística feita através do programa SPSS. A presença de sintomas depressivos corresponde essencialmente às mulheres não portadoras da mutação. Contudo, existe uma referenciação maior de distúrbio do sono e tristeza pelas portadoras. Os sintomas de ansiedade foram mais frequentes nas portadoras referindo ataques severos de ansiedade, palpitações súbitas, suores e tensão muscular.

A necessidade de apoio psicológico não foi significativamente diferente entre as portadoras e as não-portadoras.

Conclui-se que a referenciação de sintomas depressivos é maior nas não-portadoras e a referenciação de sintomas de ansiedade é maior nas portadoras.

**Abstract**

*Breast cancer is one of the most common and important diseases that affect women and, in Portugal, the second leading cause of cancer death in women. Genetic factors contribute an estimated at about 5% for breast and ovarian cancer hereditary, being the most studied genes BRCA1 and BRCA2. Hereditary breast and ovary cancer have a dominant heredity with incomplete penetrance. The diagnosis of breast cancer in women causes distress and signs / symptoms of depression and anxiety. The manifestation of these signs / symptoms is influenced by variables such as age, marital status, education, profession, personal and family history.*

A retrospective study was designed, from 2007-2010, aiming at: (1) Identify the signs/symptoms of depression on women that performed the genetic test for hereditary breast and ovary cancer, (2) Test the presence of signs/symptoms of depression and anxiety related to the result and (3) show the need for psychological support in view of the molecular result, civil status, age, personal and family history of hereditary breast and/or ovary cancer. The research was conducted, at the Genetics Department of Santa Maria Hospital, Lisbon. All women over 18 years who underwent genetic testing for diagnosis and predictive testing were invited. In total 72 patients participated, 52 without detected mutation and 20 with detected mutation in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Telephone interviews were conducted and data analysis was performed using SPSS.

Referral of depressive symptoms corresponds essentially to non – carriers women of the study. However, there are a higher referral signs of sleep disturbance and sadness by carriers. Anxiety symptoms were more frequent in carriers referring severe anxiety attacks, sudden palpitations, sweating and muscle tension. The need for psychological support was not significantly different among carriers and non-carriers.

We can conclude that the referral of depressive symptoms is higher in non-carriers and the referral of anxiety symptoms is higher in carriers.

**Keywords:** cancer genetics, genetic testing, psychological functioning

## Introduction

Breast cancer is one of the most common and important illness that affect women, calculated that one out of eight women develop breast cancer throughout their life. Ovary cancer, although less frequent than breast cancer, is the fourth cause more common of mortality among women. (Miki *et al*, 1994).

In Portugal, based on the statistics of the Portuguese League Against Cancer (2011), breast cancer is the most common type of cancer among women, corresponding to the second cause of death by cancer on women, where one out of ten women will develop breast cancer, at some point of their lives.

The genetic elements contribute for a small percentage of the cases of hereditary breast and ovary cancer, calculated about 5% of all cases. The mutations of the gene *BRCA1* is responsible for about 45% of the cases of hereditary breast cancer on families with a high extent of occurrence of breast cancer and at least 80% of families with a high extent of occurrence of premature breast and ovary cancer. The mutations on gene *BRCA2* has a predisposition for one proportion of premature breast and ovary cancer, but unlike *BRCA1*, this one doesn't seem to influence the appearing of ovary cancer (Miki *et al*, 1994; Ripperger *et al*, 2009).

Hereditary breast and ovary cancer is heredity by dominant character, with an incomplete entrance. The genes *BRCA1* and *BRCA2* are suppressive tumor genes that when suffer a mutation are predisposed to the appearance of hereditary breast and ovary cancer (Miki *et al*, 1994; Meindl *et al*, 2011). This way, if this mutation is detected early are offered several preventive measures such as additional exams of accurate diagnosis and prophylactic

surgery (Meindl *et al*, 2011).

The diagnosis of breast cancer promotes on women *distress* that is manifested through a set of symptoms like fear of death, insomnia, appetite swings, and anxiety among others (Bulotiene *et al*, 2008). It has been verified that anxiety and depression can persist long-term after diagnosis related to age, marital status, profession and education of patients. It has been noted that one year after diagnosis of breast cancer levels of anxiety and depression begin to diminish. Nevertheless, 20 to 40% of women display, clinically, significant levels of anxiety and depression (Bulotiene *et al*, 2008).

The success of the adaptation to the diagnostic seems to depend on such factors as the family, social and economic support, the psychological resources of each woman, among others (Bulotiene *et al*, 2008).

In spite of the advancements in the field of preventing breast cancer, the impact of this illness on the quality and longevity of live is big, leading to a lot of *distress* by women with hereditary breast and ovary cancer. It has been investigated, even more, factors that can be associated to depression and anxiety levels on women with breast cancer, verifying that the lack of optimism and the intrusive thoughts have a decisive role (Trask *et al*, 2001).

Another factor that seems to be associated with high levels of distress on women with or without cancer is the fact that they already have a family member that has or had had cancer, and because of this there is a risk of recurrence on descendants (Trask *et al*, 2001). Therefore, family history and the intrusive thoughts and worries about breast cancer seem to have an important role on psychological functioning of women with breast cancer or at high risk of developing it. Consistently, Linberg and Wellisch (2004) reported clinically significant levels of anxiety and depression at risk women for breast cancer.

Predictive testing for *BRCA1* and *BRCA2* genes is relatively recent, being used to identify women with high risk to breast and ovary cancer (Oostrom *et al*, 2003). Although mores genes are involved, the *BRCA* are the most important.

Until this investigation there hasn't been any known studies that approach these aspects of the Portuguese reality, the following task has the following goals: (1) Identify the signs/symptoms of depression on women that performed the genetic test for hereditary breast and ovary cancer, (2) Test the presence of signs/symptoms of depression and anxiety related to the result and (3) show the need for psychological support in view of the molecular result, civil status, age, personal and family history of hereditary breast and/or ovary cancer.

## Materials and Methods

### Subjects and ascertainment methods

This is a retrospective study. The sample was selected from the genetic service of the Santa Maria Hospital – Northern Lisbon Hospital Center, EPE. All women with more than 18 years old that performed a genetic test for diagnosis or for predictive testing between 2007-2010 were included, regardless, molecular results. This study was approved by the

ethics committee of the Hospital. 81 female patients were invited to participate, 72 (88, 9%) accepted; among them 52 (64, 2%) were non-carriers of a *BRCA* mutation while 20 (24,7%) were carriers of *BRCA1* or *BRCA2* genes. This study covered all women who performed molecular test just to *BRCA1* and *BRCA2* genes, both for diagnosis (60 (74,1%) patients: 42 (51,9%) without a detected mutation and 18 (22,2%) with a detected mutation) and predictive (12 (14,9%) patients: 10 (12,3%) without a detected mutation and 2 (2,5%) with a detected mutation).

#### Procedure:

Patients were contacted by phone, at the beginning, with the goal of informing them of the study objectives and inquire if they were available in participating, scheduling the best time for those who accepted to be contacted again for a phone interview.

Recorded consent was request to the interviews and was explained, in detail, how the data was going to be analyzed and also how it was going to be destroyed after that.

It was guarantee confidentiality and protection of all the information obtained, through a numerical code system of all data and interview.

Interview consisted in a set of closed and open questions about the possible signs/symptoms of anxiety and depression experienced or not by the patients after the genetic test. Open questions allow the patient to locate signs/symptoms that are not listed, if they had any kind of psychological/psychiatric help as well as the examination of other descriptive areas of impact. All interviews were recorded through a digital recorder and fully transcript.

#### **Statistical analysis**

Descriptive characterization/analyses of the socio-demographic variables (age, marital status, education and profession – data collected from genetic processes), as well as the enumeration of signs/symptoms mentioned by the patients who did the diagnosis and predictive test.

Analyses of the answers given by the patients counting the signs/symptoms of depression and anxiety described by them, verifying which are more or less frequent. Identification of the other signs/symptoms of depression and anxiety mentioned by the patients that were not on the script and present each sign/symptom of depression and anxiety according to the molecular result.

Show the need of psychological support in view of the molecular result, marital status, age, personal and family history of hereditary breast and ovary cancer.

SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0) program was used for the statistical analysis of all data collected. For the qualitative variables it was used Crosstabs analyses using  $X^2$  and Fisher test when appropriated. For quantitative variables it was used a t-Test (Independent Samples Test).

## **Results**

### **Description of the study population**

In this study 81 female patients who were treated at the genetics service at the Santa Maria Hospital, in the period 2007 to 2010, looking

for molecular test for hereditary breast and / or ovarian cancer were contacted. Of the patients contacted, 72 (88.9%) agreed to participate in this study, 5 women (6.2%) refused, and four (4.9%) had died at the time of our contact. The characteristics of the participants in this study are present in

Once proven that the age variable follows a normal distribution through the realization of One Sample Kolmogorov – Smirnov Test ( $p = 0.27$ ), we used analysis of variance to compare the average age of the carriers and non - carriers (Independent - Sample T Test) and found no significant differences ( $p = 0.17$ ). Regarding marital status, education and profession were not found significant differences ( $p = 0.82$ ,  $p = 0.63$  and  $p = 0.44$ , respectively) between groups of carriers and non - carriers.

No significant differences were found between the group of carriers and the non – carriers bearing in relation to personal and family history of hereditary breast and / or ovarian cancer ( $p = 0.09$  and  $p = 0.48$  respectively).

### **Signs/symptoms of depression**

Significant differences were found between the group of carriers and non-carriers and whether or not the indication of signs / symptoms of depression ( $p = 0.004$ ). The presence of depressive symptoms corresponds substantially to women non - carriers of this study.

Significant differences were found for the reference of the following signs / symptoms of depression, decreased concentration, decreased energy and appetite disturbances ( $p = 0,062$ , a figure that is very close to the significant value ). There were also significant differences in the following signs / symptoms of depression among carriers and non - carriers: sleep disturbance ( $p = 0.005$ ) and sadness ( $p = 0.023$ ). It appears that these signs / symptoms were referred mainly by carriers.

### **Signs/symptoms of anxiety**

No significant differences were found between the group of carriers and the non-carriers regarding the referral of signs / symptoms of anxiety ( $p = 0,088$ ).

In relation to the referral of the signs / symptoms of persistent nervousness and tremors, among carriers and non - carriers, there were significant differences ( $p = 0.062$ , a figure very close to the significant value) in which they are mainly referred by those carriers. We found also significant differences in relation to the following signs / symptoms of anxiety, frequent severe anxiety attacks and sudden palpitations ( $p = 0.019$ ), sweating and muscle tension ( $p = 0.047$ ), these are also referred essentially by carriers.

In addition to these signs / symptoms of depression and anxiety addressed in the questionnaire were referred others that patients said they felt after receiving the molecular results, as is present in Table VII.

Were not found significant differences between carriers and non-carriers with regard to the presence of other signs / symptoms not addressed in the questionnaire ( $p = 0.125$ ). For each sign / symptom, also there are no significant differences, highlighting the symptom relief ( $p = 0,053$ , very close to the significant value) that was mentioned only by non – carriers.

### **Need for Psychological Support after molecular results**

We found no significant differences with regard to the need for psychological support and the result of molecular diagnosis ( $p = 0,388$ ), marital status ( $p = 0,833$ ) and age ( $p = 0,263$ )

There are no significant differences between participants who requested psychological support for the molecular results and personal history of cancer ( $p = 0,429$ ), and the women that did not resort to emotional support ( $p = 0,111$ ). Given the association of the need for psychological support, with the molecular results and family history of hereditary breast and / or ovarian cancer, also are not significant differences between the group of women who had emotional support ( $p = 0,850$ ) and those that do not had psychological support ( $p = 0,923$ ).

In relation to variables family history and psychological support are not significant differences ( $p = 0,070$  e  $p = 0,798$ , respectively). In relation to variable personal history we observed significant differences ( $p = 0,015$ ), finding that the patients with a mean age older (51.4) have a personal history of breast and / or ovarian cancer and that patients with a younger average age (38.4) have no history of breast and / or ovarian cancer.

## **Discussion**

### **Anxiety and depression on women that perform the molecular diagnosis to *BRCA1* and *BRCA2***

According to other studies on psychological impact of BRCA diagnosis, it is frequent, that the majority of women participating are non-carriers. It has been explained as the group more interested on scientific progress and in collaborating with scientific research (DudokdeWit *et al*, 1998).

Additionally, it has been reported that people that perform the genetic test are a self-selected and highly motivated group for the performance of the genetic test and collaborate on this kind of studies. According to Kessler (1994), this self-selection has been described as a coping mechanism through which the subjects that feel psychologically less prepared to do the genetic test self-exclude themselves, whereas those that are more prepared are the ones to request and perform the genetic test. It has also been observed that after the performance of the genetic test, the participants tend to reduce the intrusive thoughts and negative feelings, regardless the molecular result (DudokdeWit *et al*, 1998).

Our results show that, on this study, regarding the depressive symptoms, it happens mostly with women that are non-carriers. It is possible that this is due to the fact that most women that are non-carriers have a strong family and/or personal history of breast and/or ovary cancer, which leads to the conclusion that the cause is genetic, and that even after a negative result they still don't have an answer, uncertain, claiming that if it was genetic then they would know the cause and their descendants could be studied.

On the contrary, Lodder *et al* (2002) showed that women that were classified as non-carriers displayed low levels of distress after receiving the results of the molecular test. On the other hand, Oostrom *et al* (2003), stated that the patients that carried the mutation don't completely

differ from the non-bearers, psychologically, after receiving the results of the molecular test.

As to anxiety, the results of high levels of anxiety on women that are non-carriers is consistent with the one of DudokdeWit *et al* (1997). The increase of anxiety during the first year of psychological support seems to be related with adverse situational factors, with high personal levels of distress and with the performance of prophylactic interventions. Moreover, and still according to DudokdeWit *et al* (1997) the results of low levels of anxiety also on women that are carriers seems to be related with the fact that they conduct a regular monitoring which increases their confidence in participating on the surveillance programs. This statement is contrary to the results of this study where it is verified that the women that are carriers have more signs/symptoms of anxiety, which seems to be related with them worrying with a relapse of the illness and also the increased risk that a positive bearer result represents to their descendants.

According to Lodder *et al* (2001), it is verified that most patients are prepared to deal with the results of the test through coping mechanisms. The possibility of regular surveillance and prophylactic surgery, that lowers the risk of dying with cancer, may result in a feeling, a sensation that they are fighting the disease and keeping death away. That may be the case of our study sample.

Considering that the impact of the molecular test can varied, negative even on non-carriers with depressive signs like the ones mentioned on this study, and that on the other hand, the bearers can experience greater anxiety, our study reinforces the idea that the psychological follow-up should be offered in a systematic way, regardless the result and in an inclusive perspective that considers the consequences of the test on the subject and also on her family.

#### Family History and Coping:

On Oostrom *et al* (2003) study, it is verified that women, in the long run, prove to be more capable of dealing with the results and consequent interventions to prevent the development of breast and ovary cancer. We can point out that the performance of the genetic test can, temporarily, alter the levels of distress, but there are other characteristics that are responsible for this change, namely, family and personal history of breast and/or ovary cancer.

Still according to the same authors, it is verified that the patients with relatives that had or died with the illness are more concerned with the fact that they might develop the illness. This study also show that 95% of the bearers and 98.1% of the non-carriers have family history of breast and/or ovary cancer, which seems to influence the indication, by the patients, of signs/symptoms of anxiety and depression such as concern and sadness. As to the presence of personal history of breast and/or ovary cancer, 70% of the carriers and 88.5% of the non-carriers have personal history, more frequently on the older patients (51.4). The fact that most participants have personal history of breast and/or ovary cancer seems to also influence the presence of signs/symptoms of anxiety because they are afraid of a relapse of the cancer or even of dying because of it.

On this study, there weren't found any significant differences between the participants that had psychological support, as to the molecular

results and personal history of cancer and those that didn't have psychological support. In face of the need to psychological support, with the molecular result and the family history of hereditary breast and/or ovary cancer, there aren't significant differences between the group of women that had psychological support and those that didn't have psychological support.

According to Oostrom *et al* (2006), the patients with a sick relative or that had a relative that died with cancer are psychologically more vulnerable, which can suggest that they can display higher levels of distress.

According to Julian – Reynier *et al* (1998), the diminishing of the levels of depression and anxiety post-test seems to be related with the fact that the patients received genetic counselling, checking that the genetic counselling has a positive effect and raises de patients satisfaction.

However, it is verified that the higher levels of anxiety exist on women with more relatives with breast and/or ovary cancer, and under 40 years old. On the other hand, high levels of depression seem to be related with the severe consequences of breast and/or ovary cancer on relatives (Lodder *et al*, 1999).

Following this idea, it is observed that the impact of the performance of the predictive test on family and individual changes the medical pattern that the individual is the patient because, when working with family diseases, it is necessary to take care of the family as a single individual (Sobel e Cowan, 2003). As previously mentioned, when it is verified on a family the presence of a disease that might be genetic (such as hereditary breast and/or ovary cancer), all family is involved because it is at risk and should be studied.

#### The need of psychological support: does the molecular result matter?

As to the need of psychological support, according to a study of DudokdeWit *et al* (1998), only 2 out of 25 carriers need psychological support after the molecular result and none of the non-carriers asked for psychological support after the delivery of the molecular result. This aspect seems to be related to the fact that most of the patients that perform the genetic test have coping mechanisms that enables them to deal with the result of the molecular test.

According to Lodder *et al* (2001), it is verified that the need of psychological support can, also, be fulfilled with the participation on the follow-up program of each study, where the patients mention that the post-test interviews are enough for them to reflect on the impact of the result of the test.

Lodder *et al* (2002), state that most non-carriers don't need psychological support during the months after the delivery of the molecular results. On the other hand, Oostrom *et al* (2003) claim that the need of psychological support and psychiatric medication is considerable.

On this study no significant differences were found between the carriers and non-carriers regarding the need of psychological support. In the opinion of Davey *et al.* (2005), several times, the very patients have great difficulties in identifying the emotional needs from the informative needs. The study still revealed that the presence of personal and family history of breast and/or ovary cancer doesn't seem to raise the search for psychological support.

## Conclusion

Depressive complaints corresponds mostly to non-carriers, possibly because they didn't find, on the performance of the susceptibility test for breast and/or ovary cancer, the answer they sought, that is the reason for the presence of cancer history in themselves or in relatives.

Related to anxiety, it was described, a larger indication of signs/symptoms of anxiety on carriers, which seems to be related with the concern of having a relapse of the illness and the fact that their children and relatives might be at risk.

In presence of these two forms of psychological impact, we reinforce the idea of the relevance of clinical and psychological follow-up in a short, medium and long term regardless the molecular result.

The presence of personal and/or family history of breast and/or ovary cancer can also influence the indication of complains of depression and anxiety. Patient's family should be accompanied as a whole and not individually.

Relatively to the need of psychological support, the participants of this study referred a low adherence, which seems to be related with the participation on the psychological follow-up programs of each study where the patients mention that the post-test interviews are enough for them to reflect on the impact of the test result.

We can conclude from this study that genetic testing for *BRCA* is a complex process with impact on patient's lives. They feel depression and anxiety when receive the molecular results because it can change their future and the worry about family, especially sons, can turn the decision of doing the genetic test more difficult. Genetic testing can bring good or bad feelings depending each person, their age, marital status, education, profession and personal and family situation. But, in spite of this, patients referred, in majority, no need of psychological support after receiving molecular results, arguing that that kind of help is more necessary before genetic testing.

## Limitations of the Study

The major limitation of the study was its retrospective nature. It wasn't performed the same assessment of signs/symptoms of anxiety and depression during the pre-test period, thereby the comparison data between pre-test and post-test failed. Thus, it is important that future investigations consider the importance of this comparison between pre and post-test in order to deepen this topic.

## References

1. Bulotiene G, Veseliunas J, Ostapenko V, *et al.* (2008) Women with breast cancer: relationships between social factors involving anxiety and depression. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 4:57- 62.

- <sup>2</sup> Davey A, Rostant K, Harrop K, Goldblatt J, *et al.* (2005) Evaluating genetic counseling: Client expectations, psychological adjustment and satisfaction with service. *J Genet Couns*, 14:197–206.
- <sup>3</sup> DudokdeWit A, Tibben A, Duivenvoorden H, *et al.* (1998) Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? *J Med Genet*, 35:745–754.
- <sup>4</sup> DudokdeWit A, Tibben A, Duivenvoorden H, *et al.* (1997) Psychological distress in applicants for predictive DNA testing for autosomal dominant, heritable, late onset disorders, *J Med Genet*, 34: 382-390.
- <sup>5</sup> Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F. *et al.* (1998) Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics, *Oncol Rep*, 5:885–8.
- <sup>6</sup> Kessler S. (1994) Predictive testing for Huntington disease: A psychologist's view. *American Journal of Medical Genetics*, 54:161-166
- <sup>7</sup> Lodder L, Frets P, Trijsburg R, *et al.* (1999) Presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: how distressing are the pre-test weeks?, *American Journal of Medical Genetics*, 36:906–913
- <sup>8</sup> Lodder L, Frets P, Trijsburg R, *et al.* (2001) Psychological Impact of Receiving a BRCA1/BRCA2 Test Result, *American Journal of Medical Genetics*, 98:15–24
- <sup>9</sup> Lodder L, Frets P, Trijsburg R, *et al.* (2002) One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery), *Breast Cancer Research and Treatment*, 73: 97–112
- <sup>10</sup> Linberg N, Wellisch D. (2004) Identification of Traumatic Stress Reactions in Women at Increased Risk for Breast Cancer, *Psychosomatics*, 45:7–16.
- <sup>11</sup> Meindl A, Ditsch N, Kast K. *et al.* (2011) Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *New Genes, New Treatments, New Concepts, Medicine*, 108:323–30
- <sup>12</sup> Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D. *et al.* (1994) A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1, *Science*, Vol. 266
- <sup>13</sup> Oostrom I, Tibben A, Duivenvoorden H. *et al.* (2003) Long-Term Psychological Impact of Carrying a BRCA1/2 Mutation and Prophylactic Surgery: A 5-Year Follow-Up Study, *Journal of Clinical Oncology*, 21:3867-3874
- <sup>14</sup> Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden H, *et al.* (2006) Experience of parental cancer in childhood is a risk factor for psychological distress during genetic cancer susceptibility testing, *Annals of Oncology*, 17: 1090–1095
- <sup>15</sup> Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A. *et al.* (2009) Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling, *European Journal of Human Genetics*, 17:722 – 731
- <sup>16</sup> Sobel S, Cowan C. (2003) Ambiguous Loss and Disenfranchised Grief: The Impact of DNA Predictive Testing on the Family as a System, *Family Process*, 42: 47-57
- <sup>17</sup> Trask P, Paterson A, Wang C, *et al.* (2001) Cancer-Specific Worry Interference in Women Attending Breast and Ovarian Cancer Risk Evaluation Program: Impact on emotional distress and health functioning, *Psycho-Oncology*, 10:349–360.
- <sup>18</sup> Portuguese League Against Cancer: Cancer-2011.

**artigo  
de revisão****Mastectomia contralateral profilática em doentes com cancro da mama: Valor clínico e fatores determinantes do processo de decisão**

*Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients: Clinical value and determinants of decision-making process*

**Conflitos de Interesse**

Sem conflito de interesses.

Data de Submissão: 28 de julho de 2015

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

**Autores**

J. Abreu de Sousa, F. Castro

**Instituição**

Clínica de Mama  
IPOFG Porto

**Correspondência**

Joaquim Abreu de Sousa  
Email: abrsousa@ipporto.min-saude.pt

**Resumo**

O uso da mastectomia contralateral de redução de risco aumentou de forma significativa ao longo da última década. Embora a mastectomia profilática contralateral tenha demonstrado reduzir o risco de desenvolver cancro da mama contralateral, a evidência não é clara relativamente ao seu impacto na redução da mortalidade por cancro da mama.

Numa época em que a cirurgia conservadora da mama é amplamente reconhecida como a opção recomendada para o tratamento de cancro da mama em estádios iniciais, é surpreendente o aumento das taxas de mastectomia contralateral. Para muitas dessas doentes com cancro da mama esporádico em estádios iniciais, o risco de doença metastática supera o risco de cancro de mama contralateral.

Com a crescente percepção social do risco de cancro da mama, a falta de conhecimento sobre o valor clínico da mastectomia contralateral em mulheres com cancro de mama esporádico é um importante problema de saúde pública.

Efetuamos uma revisão da literatura com o objectivo de avaliar os dados atuais e os fatores que influenciam o processo de tomada de decisão para a mastectomia contralateral de redução de risco nas doentes com cancro da mama.

**Abstract**

*The use of contralateral risk-reducing mastectomy has increased substantially over the past decade. Although contralateral prophylactic mastectomy has been shown to reduce the risk for developing contralateral breast cancer, there is conflicting evidence on whether or not it reduces breast cancer mortality.*

*In an age where breast-conserving surgery is widely recognized as the recommended option for treating breast cancer in early stages, it is surprising this increase in the rates of contralateral risk-reducing mastectomy. For many of these women with early stage sporadic breast cancer the risk of metastatic disease outweighs the risk for contralateral breast cancer.*

*With the growing public awareness of breast cancer risk, the lack of knowledge about the clinical value of contralateral mastectomy in women with sporadic breast cancer is an important public health problem.*

*We have reviewed the literature in an attempt to evaluate the current data and the factors that influence the decision-making process of contralateral risk-reducing mastectomy among women with sporadic breast cancer.*

## Introdução

Estudos recentes revelaram, na última década, um aumento das taxas de mastectomia contralateral profilática (MCP) nas doentes com cancro da mama unilateral em estadios iniciais<sup>[1-5]</sup>. A taxa de diagnóstico de cancro da mama bilateral síncrono não aumentou nos últimos anos, apesar da melhoria das técnicas de imagem<sup>[6]</sup>. Esta tendência demonstrada sobretudo nos EUA, vai provavelmente replicar-se na Europa, pela convergência do uso alargado do rastreio, aumento do uso da RM, maior disponibilidade de reconstrução com qualidade, melhor educação das doentes, combinada com a abordagem global das doentes de risco. Existem muitas dúvidas sobre o benefício da MCP, dada a falta de evidência de um benefício claro de sobrevivência proporcionado pela MCP e o risco relativamente baixo de cancro da mama contralateral (CMC) para a maioria das mulheres neste cenário.

Embora a MCP tenha demonstrado reduzir o risco de desenvolvimento de CMC, as evidências da redução de mortalidade por cancro da mama são contraditórias. Apesar da hormonoterapia adjuvante ter demonstrado ser eficaz na redução do risco de CMC<sup>[6-8]</sup>, uma crescente proporção de mulheres com cancro da mama esporádico inicial são submetidas a MCP, por razões mal esclarecidas. Para alguns autores, o benefício psicológico supera as potenciais complicações e para outros a garantia de simetria e menor necessidade de vigilância mamográfica é fundamental para a sua tomada de decisão. No entanto o benefício da redução de risco para algumas doentes deve ser ponderado com o custo das complicações potenciais e da qualidade de vida a longo prazo.

As doentes com cancro da mama esporádico em estadios iniciais têm um risco anual mínimo para o desenvolvimento de CMC. Para muitas destas mulheres o risco de metástases à distância supera o risco de CMC. Assim, a falta de informação sobre os benefícios clínicos da MCP para mulheres com cancro da mama esporádico, a baixa probabilidade de desenvolver CMC e os fatores que influenciam a tomada de decisão colocam a MCP sob um intenso escrutínio e constituem uma área crítica em matéria de saúde pública.

Esta revisão avalia os dados atuais sobre as indicações clínicas, os fatores que influenciam o processo de tomada de decisão, os resultados a longo prazo e as lacunas no conhecimento sobre o valor clínico da MCP.

## Avaliação do risco

A essência da cirurgia profilática é o desejo de reduzir o risco. A definição precisa do risco é crítica no processo de decisão, uma vez que não deve ser oferecida uma MCP quando o risco de doença sistémica do tumor primário é maior que o risco de CMC e este é tendencialmente baixo. Este aspeto pode ser particularmente difícil de assimilar pelas doentes num momento de tensão e fragilidade emocional causado pelo diagnóstico de cancro da mama. Nestas circunstâncias, as doentes tendem a sobrestimar o risco de CMC que pode condicionar de forma significativa a sua decisão.

Para as mulheres sem história de cancro da mama, há vários fatores que aumentam o risco de desenvolver cancro da mama. As mutações genéticas, particularmente dos genes BRCA1 e BRCA2, aumentam o risco absoluto de uma mulher desenvolver cancro da mama em aproximadamente 85%<sup>[9-10]</sup>. Outras mutações genéticas mais raras podem também estar associadas a um risco aumentado de cancro da mama. Para além destes, existem vários fatores de risco não genéticos, como as lesões benignas com atípia celular ou as neoplasias lobulares intraepiteliais, que embora estejam associadas a um risco aumentado, raramente esse risco é tão significativo como para propor uma cirurgia profilática na ausência de outras condições.

A quantificação do risco é importante para as doentes quando estas têm que tomar decisões relativamente a estratégias de redução de risco. Existem uma série de modelos de avaliação de risco, mas todos eles com limitações. Para avaliar o benefício de uma estratégia de redução de risco, é necessário considerar os efeitos da incerteza e da magnitude do ganho ou da perda, depois de decidir sobre uma métrica para as diferenças de resultado entre diferentes estratégias. E quando consideradas com a precisão suficiente, não é esperado que diferentes estratégias sejam exatamente equivalentes. Assim, o limite entre um claro benefício ou prejuízo está dependente da finalidade da comparação, da perspetiva da análise e das preferências de quem toma a decisão.

## Epidemiologia e tendências da MCP

Vários estudos têm demonstrado, nos últimos anos, um aumento constante das taxas de MCP em doentes tratadas na fase inicial de cancro da mama. Dados do registo SEER indicam que, durante o período de 1993-2003, a taxa de MPC em doentes com cancro da mama invasivo unilateral aumentou de 1,8% para 4,5% (150% de aumento)<sup>[1]</sup>. McLaughlin et al. analisando os dados do registo de cancro do Estado de Nova York, reportou que no período 1995-2005, a taxa de mastectomia profilática bilateral (MPB) entre mulheres saudáveis aumentou apenas ligeiramente, enquanto o número de doentes com cancro da mama submetidas a MCP duplicou no período em estudo<sup>[5]</sup>. Vários estudos hospitalares também descrevem um aumento das taxas de MCP. Arrington et al. avaliou a taxa de MCP num grupo não selecionado de doentes com cancro da mama unilateral, durante o período 2005-2006, reportando que 28,9% das doentes foram submetidas a MCP. Entre as doentes submetidas a mastectomia por cancro de mama unilateral, 55,9% também efetuaram MCP<sup>[11]</sup>. Jones et al. usando a base de dados da National Comprehensive Cancer Network para avaliar a taxa de MCP entre as doentes submetidas a mastectomia por cancro da mama unilateral, reportou taxas de MCP, de 6,5% em 1999 e 16,1% em 2007<sup>[12]</sup>. Stucky et al. da Clínica Mayo relata que a taxa de MCP passou de 0 para 20%, de 2000 a 2008, e que, nesta coorte de base hospitalar (n=1391), apenas 11 pacientes apresentavam resultado positivo para uma mutação no BRCA1 ou BRCA2<sup>[13]</sup>. A razão para que as taxas médias de MCP seja superior em centros que oferecem cuidados multidisciplinares é incerta e pode ser parcialmente explicada pela disponibilidade

de reconstrução mamária ou da realização de mais testes genéticos, ou pelas características do processo de tomada de decisão.

### Fatores predisponentes para a MCP

Vários fatores sociodemográficos têm sido associados a uma maior probabilidade de MCP. Estes fatores incluem a idade mais jovem, raça caucasiana, história familiar de cancro da mama, nível socioeconómico mais elevado e seguros de doença privados. As doentes submetidas a MCP apresentam habitualmente tumores em estadios iniciais, de baixo grau de malignidade, com gânglios negativos e histologia de tipo lobular<sup>[3,14-16]</sup>. No entanto, outros fatores, como a perspectiva de reconstrução imediata ou a tentativa prévia de cirurgia conservadora estão associados de forma independente com a decisão de efetuar MCP<sup>[14]</sup>.

O uso de técnicas de imagem mais sensíveis, como a ressonância magnética (RM), é outro fator habitualmente avaliado na contribuição para maiores taxas de MCP. Neste momento, os dados disponíveis são contraditórios. Arrington et al. não encontrou nenhuma associação entre o uso RM e MCP, entre as 571 pacientes que se submeteram a cirurgia por cancro de mama<sup>[11]</sup>. Pelo contrário, num estudo efetuado em 177 doentes submetidas a MCP comparadas com 178 doentes submetidas a mastectomia sem MCP, Chung et al. relatou que as doentes que realizaram RM pré-operatória tinham o dobro de probabilidade de efetuar MCP<sup>[17]</sup>. Da mesma forma, num estudo multi-institucional que incluiu 3.608 doentes, Sorbero et al. constatou que 9,2% das doentes que efetuaram RM, optaram por MCP, enquanto apenas 4,7% das doentes que não realizaram RM optaram por MCP<sup>[18]</sup>. Num grande estudo uni-institucional, que incluiu perto de 3.000 doentes submetidas a mastectomia, King et al. encontrou que a RM pré-operatória com a indicação para biópsia adicional da mama contralateral esteve associada a uma maior taxa de MCP<sup>[14]</sup>.

### Impacto clínico da MCP

O principal objetivo da MCP é evitar um segundo tumor primário da mama contralateral e a presumível redução da esperança de vida. Vários estudos têm demonstrado que a MCP reduz a incidência de CMC em cerca de 95% entre as mulheres com uma história pessoal de cancro de mama unilateral, mas o seu impacto na sobrevivência específica por cancro da mama e sobrevivência global não é claro<sup>[19-21]</sup>. Boughey et al. relatou uma redução de 95% da incidência de CMC durante um follow-up médio de 17,1 anos, em 385 doentes com cancro de mama e história familiar positiva submetidas a MCP, quando comparadas com uma coorte de doentes similares em idade e estadio não submetidas a MCP<sup>[22]</sup>. Neste estudo, a MCP também se associou a uma sobrevivência livre de doença e sobrevida global superiores. Numa população de doentes com cancro da mama com mutações BRCA1 e BRCA2, Van Sprundal et al. demonstrou que a MCP se associou a uma incidência 91% menor de CMC, mas não se verificou uma maior sobrevida global depois de ajustada para a ooforectomia profilática<sup>[23]</sup>. Um estudo retrospectivo de uma população não selecionada de 1.072 pacientes com cancro da

mama demonstrou que a MCP se associou a uma menor incidência de cancro da mama e a um benefício absoluto de sobrevivência livre de doença de 3%, mas sem diferença na sobrevivência global<sup>[24]</sup>. Uma revisão recente da Cochrane Library, incluindo seis estudos observacionais, concluiu que a MCP resultou num menor risco de CMC, mas não proporcionou qualquer benefício de sobrevivência, com exceção para o grupo de doentes de alto risco<sup>[25]</sup>. Entre as doentes de alto risco, alguns estudos recentes sugerem um benefício de sobrevivência<sup>[22]</sup>, porém este não foi encontrado noutros estudos<sup>[23]</sup>.

Porque não existem estudos randomizados sobre MCP, a análise dos desvios inerentes a esses estudos está justificado. As mulheres que escolhem e são aconselhadas a realizar MCP podem ser mais saudáveis e apresentar uma doença menos agressiva.

A falta de evidência do benefício da CMC em termos de sobrevivência específica da doença é especialmente relevante para as doentes com cancro da mama inicial esporádico, que têm um risco de 0,5%-0,7% ao ano ou de 5,3% -7,6% aos 30 anos de desenvolver CMC, risco que é claramente superado pelo risco de metástases à distância<sup>[26]</sup>.

É possível que o benefício marginal da MCP em termos de sobrevida livre de doença seja observado apenas em certos subgrupos de doentes. Com efeito, Bedrosian et al. utilizando uma base de dados populacional (SEER) para avaliar resultados da MCP em doentes estratificadas pelo status do receptor de estrogénio (RE) e do receptor de progesterona (RP), constatou que, em doentes com cancro da mama RE positivos, a taxa de CMC foi de 2,6% aos 10 anos e a MCP não se associou a uma maior sobrevivência específica por cancro da mama. Um aumento de 3% na sobrevivência específica por cancro da mama foi observada em doentes com cancro da mama RE negativos<sup>[27]</sup>. A ausência de benefício de sobrevivência da MCP em doentes com tumores RE positivos, poderá ser atribuída ao benefício adicional da terapêutica hormonal adjuvante na redução do risco de CMC.

Apesar do recente aumento do escrutínio sobre as taxas e a eficácia da MCP, os dados disponíveis continuam a ser limitados. A maioria dos estudos são retrospectivos ou epidemiológicos, com amostras de pequeno volume, períodos de follow-up curtos e dados incompletos sobre as características do tumor, do tipo de tratamento e das co-morbilidades. Embora esses estudos tenham fornecido informações valiosas sobre a redução do risco associado com a MCP, é difícil discernir as verdadeiras razões que levam as doentes a serem submetidas a uma MCP sem dados prospetivos, sendo improvável que um estudo randomizado para avaliar os riscos e benefícios da MCP possa ser realizado. Os estudos atuais mostram que há muitos fatores associados com a MCP sendo importante perceber como estes fatores influenciam os processos de tomada de decisão.

### Processo de decisão

Há uma série de fatores que os clínicos e as doentes devem ter em consideração na decisão de efetuar MCP. Além das sequelas estéticas e emocionais, as doentes devem, idealmente, ter uma compreensão do risco de desenvolver CMC e da eficácia do procedimento na prevenção de

um evento contralateral. Compreendendo o risco do procedimento, a partir de um ponto de vista médico e psicossocial, é necessária a análise do risco de recidiva tanto loco-regional como sistémico que a doente enfrenta e que é geralmente maior que o risco de CMC.

Em 2007, a Society of Surgical Oncology atualizou sua posição relativamente às recomendações da MPC em doentes com história pessoal de cancro da mama. As situações em que é considerado adequado propor a MCP incluíram: (a) redução do risco de CMC em doentes de alto risco, (b) vigilância com mamografia ou ecografia dificultada por uma densidade mamária elevada ou microcalcificações difusas suspeitas, (c) para melhorar a simetria em doentes submetidas a reconstrução ou para manter o equilíbrio em doentes submetidas a mastectomia unilateral. A declaração alerta, no entanto, que dado o benefício duvidoso da MCP em termos de mortalidade e porque as doentes com cancro da mama tendem a sobrestimar o seu risco de desenvolver CMC, os médicos devem aconselhar os doentes de forma adequada<sup>[28]</sup>.

Numa série de 2.505 doentes submetidas a mastectomia no MD Anderson Cancer Center, os fatores clínicos associados com a decisão de efetuar MCP incluíram, idade menor de 50 anos, raça caucasiana, história familiar de cancro da mama, maior estadio clínico e histologia lobular invasiva. No entanto, o fator preditivo mais forte para a realização de MCP foi a reconstrução mamária imediata<sup>[29]</sup>.

A MCP envolve menos controvérsia em doentes com aumento marcado do risco de doença contralateral, incluindo aquelas com predisposição hereditária para cancro da mama, como as portadoras da mutação BRCA1 ou BRCA2, ou com síndromes raras de predisposição hereditária para cancro da mama ou história de radioterapia torácica. As mulheres com história pessoal e familiar forte de cancro mama têm um risco de 35% de desenvolver CMC dentro de 16 anos após o diagnóstico inicial<sup>[30]</sup>. Da mesma forma, as mulheres BRCA1 ou BRCA2 positivas, têm um risco de 20% e 12%, respetivamente, de desenvolver CBC dentro de cinco anos após o diagnóstico inicial<sup>[31-32]</sup>. No entanto, mesmo neste cenário Graves et al. relatou em 2007 que apenas 18% das mulheres com cancro da mama unilateral optaram por efetuar MCP depois de identificada uma mutação BRCA<sup>[33]</sup>. Apesar dos benefícios potenciais de redução de risco para portadoras da mutação BRCA1 e BRCA2, Arrington et al. constatou que apenas 7,9% das doentes submetidas a MCP efetuaram teste genético antes da cirurgia<sup>[34]</sup>. Por outro lado, King et al. relatou que 29% das doentes submetidas a MCP efetuou teste genético, com uma taxa de mutação identificada de 31%<sup>[14]</sup>. Estes estudos sugerem que, embora o risco de desenvolver CMC seja consideravelmente maior para as mulheres portadoras da mutação, o aumento recente do uso de MCP não pode ser atribuído a estas escolhas entre as doentes de alto risco. De fato, numa análise recente de uma base dados populacional (SEER), 70% das doentes submetidas a MCP não apresentavam um risco elevado de desenvolver CMC<sup>[35]</sup>.

## **Fatores psicossociais relacionados com a doente**

Com base em estudos retrospectivos das doentes que se submeteram a

MCP e mastectomia bilateral profilática<sup>[33,36,37]</sup>, identificaram-se vários fatores psicossociais preditivos que podem influenciar a decisão da mulher efetuar MCP, incluindo: angustia e a preocupação relacionada com o cancro, o medo da recidiva, o conhecimento sobre as opções de tratamento, o risco percebido, a confiança no médico, a ansiedade, a imagem corporal e a incerteza da doença. Um estudo recente efetuou um inquérito a um grupo de mulheres jovens em relação à sua decisão de se submeter MCP, e 95% das pacientes relataram “desejo de paz de espírito” como extremamente ou muito importante razão para a escolha da MCP<sup>[38]</sup>. Estes dados sugerem que as mulheres podem optar por MCP por razões de natureza psicológica e não de indicações clínicas. O fato de que muitas mulheres sobrestimam o seu risco de doença contralateral também sugere que a desinformação pode influenciar a decisão de efetuar MCP<sup>[38,39]</sup>.

Num estudo realizado por Montgomery et al, em que as doentes foram inquiridas sobre as razões de escolha da MCP, a recomendação do médico foi um dos principais fatores determinantes da decisão. Outros fatores destacados foram a apreensão sobre um segundo diagnóstico de cancro da mama, história familiar de cancro da mama e o desejo de simetria<sup>[40]</sup>. Questões relacionadas com a vigilância da mama contralateral, a multicentricidade ou um tumor originalmente não visualizado na mamografia, também se associaram à escolha de MCP<sup>[16,42]</sup>.

## **Papel do Médico no processo de tomada de decisão**

No momento do diagnóstico, muitas doentes com cancro da mama carecem do conhecimento e das informações necessárias para fazer escolhas e tomar decisões esclarecidas sobre o tratamento<sup>[43]</sup>. A forma como os médicos comunicam com as doentes sobre as opções de tratamento é determinante na tomada de decisões e do grau de satisfação com o tratamento<sup>[44]</sup>. Em estudos retrospectivos, os motivos mais citados pelas doentes para a escolha MCP incluem o aconselhamento médico e uma história familiar de cancro da mama<sup>[36]</sup>. Estudos anteriores sugeriram que o arrependimento podia ser a consequência mais prevalente quando a MCP ou a mastectomia bilateral profilática era recomendada pelo médico<sup>[45]</sup> ainda que este dado não tenha sido replicado noutros estudos<sup>[37]</sup>.

Num inquérito realizado por Nekhlyudov et al, avaliando os distintos papéis no processo de tomada decisão das doentes submetidas a MCP, constatou que a maioria das doentes referiram ter um papel mais ativo ou igual ao do cirurgião sobre o tratamento cirúrgico do seu cancro da mama<sup>[37]</sup>. Curiosamente, alguns dados sugerem também que as doentes de cirurgiões do sexo feminino têm maior probabilidade de ser submetidas a MCP<sup>[11]</sup> embora isto não tenha sido confirmado noutros estudos<sup>[41]</sup>. É claro que a comunicação com os cirurgiões e outros médicos é importante no momento de decidir MCP e outras decisões sobre o tratamento cirúrgico do cancro da mama. São necessários estudos para avaliar como a MCP é discutida com os cirurgiões da mama e cirurgiões plásticos no pré-operatório e como isso afeta a o processo de tomada de decisão.

## Aspetos técnicos

Para as doentes que optam pela mastectomia profilática, seja bilateral ou contralateral, as decisões sobre a técnica operatória são as mesmas. A primeira questão relativamente às opções cirúrgicas passa pela decisão do tipo de mastectomia. Depois de definido o momento da reconstrução, imediata ou diferida, as opções incluem no primeiro caso, a mastectomia total, a mastectomia poupadora de pele ou a mastectomia poupadora de pele e mamilo. Estas técnicas estão associadas a uma sobrevivência e taxa de recidiva local equivalentes<sup>[42]</sup>. Regra geral, as mulheres que optam por MPB com reconstrução imediata são candidatas ideais para mastectomia poupadora de pele e mamilo, se a ptose for mínima, não fumadoras e não obesas. As doentes submetidas a mastectomia poupadora de pele ipsilateral podem optar pelo mesmo procedimento na mama contralateral para obter simetria, embora a simetria contralateral também se possa conseguir com mastopexia, mamoplastia de redução ou de aumento.

A segunda questão técnica neste cenário, é o da utilidade de efetuar biópsia de gânglio sentinela (BGS) aquando da realização de mastectomia profilática. O argumento que favorece a BGS em conjunto com a mastectomia profilática está baseado na incapacidade de efetuar o procedimento uma vez realizada a mastectomia e, por conseguinte, comprometer as doentes com carcinoma invasivo oculto a efetuar esvaziamento axilar ulterior para estadiamento ganglionar. O argumento predominante contra o uso de rotina da BGS durante a mastectomia profilática é o risco associado à cirurgia, que incluem, linfedema (7%), limitação de abdução do braço (3%) e parestesias axilares (7%)<sup>[43-44]</sup>. De considerar ainda o risco de reação alérgica ao corante vital e ainda considerações adicionais, como o custo da cirurgia, ou o significado biológico de um gânglio sentinela citoqueratina-positivo sem a constatação de cancro da mama, que podem contribuir para ansiedade desnecessária da doente. Para doentes submetidas a MCP o risco global de doença invasiva oculta é inferior a 2% e o risco de metástases para os gânglios contralaterais é determinada principalmente pela carga tumoral do tumor primário ipsilateral<sup>[45]</sup>. Um modelo de decisão para comparar as 2 estratégias, que incluiu 1050 doentes de 5 estudos, revelou uma prevalência de carcinoma oculto de 1,9% e uma probabilidade de complicações 9 vezes superior no grupo de BGS, sendo necessário efetuar 73 BGS para evitar 1 esvaziamento axilar num doente com gânglios negativos, concluindo, por tanto, que a BGS não é recomendada em doentes submetidas a mastectomia profilática<sup>[46]</sup>.

## Resultados e Satisfação das doentes

Não existem estudos publicados que tenham avaliado prospectivamente a satisfação a longo prazo e a qualidade de vida em mulheres com história pessoal de cancro da mama submetidas a MCP. Os estudos que demonstraram que uma satisfação elevada com a MCP entre as doentes submetidas ao procedimento são retrospectivos.

Geiger et al. relata que 86,5% das doentes ficaram satisfeitas com a sua

decisão de se submeter a MCP<sup>[51]</sup>. Nekhlyudov et al. refere que as doentes que participaram ativamente no seu processo de decisão tiveram o dobro de probabilidade de estar satisfeitas com decisão de se submeter a MCP em comparação com as mulheres que relataram papéis passivos<sup>[37]</sup>. Da mesma forma, Montgomery et al. relata que apenas 6% das doentes submetidas a MCP referem arrependimento, que está sobretudo relacionado com resultado estético pobre e deterioração da sexualidade. No entanto, num estudo realizado por Rolnick et al.<sup>[52]</sup>, apenas 58% das doentes com diagnóstico de cancro da mama e submetidas a MCP gostariam de ter recebido mais informação antes da cirurgia, em contraste com 79% das mulheres sem história de cancro da mama submetidas a mastectomia bilateral profilática. Além disso, a satisfação com a MCP foi ainda mais elevada entre as doentes com história pessoal e familiar de cancro da mama<sup>[36]</sup>. Spear et al. efetuou uma análise retrospectiva dos resultados clínicos e satisfação das doentes que se submeteram a mastectomia profilática e reconstrução imediata, referindo que 81% das doentes estavam muito satisfeitas e que 98% estavam dispostas a submeter-se a uma cirurgia novamente. Este estudo incluiu doentes submetidas a tanto a MCP e como a mastectomia bilateral profilática e provavelmente incluiu mulheres com diferentes níveis de risco<sup>[53]</sup>. Todos estes estudos apresentam limitações, entre elas a falta de um grupo controle, o que limita a nossa capacidade de avaliar se a MCP está efetivamente associada a melhores ou piores resultados psicossociais. No entanto, alguns estudos sugerem que embora uma pequena parte das mulheres que se submetem a MCP possa estar menos satisfeita com a sua aparência ou refira efeitos adversos sobre a sua sexualidade, a maior parte manifesta uma elevada satisfação global com a sua decisão<sup>[36,40]</sup>. No mesmo sentido, Geiger et al.<sup>[51]</sup> verificou que 50% das doentes com cancro da mama que optaram pela MCP experimentou preocupações com o cancro, versus 74% que não efetuaram MCP, sugerindo que a MCP pode conferir alguma melhoria de qualidade de vida em doentes com cancro da mama. Os dados divergem quanto ao impacto da MCP nos resultados psicológicos. Enquanto Unokovych et al. refere que a MCP não se associou a resultados psicológicos negativos a longo prazo<sup>[54]</sup>, Tuli et al. relata uma alta prevalência de depressão entre as mulheres submetidas a MCP<sup>[55]</sup>.

De forma geral, a satisfação global das doentes submetidas a MCP é superior à satisfação com o resultado estético. A MCP com reconstrução imediata está habitualmente associada a melhor resultado estético e menor taxa de complicações quando comparada com a reconstrução depois de mastectomia terapêutica<sup>[53]</sup>. A simetria de forma e tamanho é superior quando é efetuada uma reconstrução similar em ambos os lados. A mudança do tipo de reconstrução, predominantemente baseada em implantes para a reconstrução com tecidos autólogos, pode proporcionar maior satisfação estética e melhores resultados a longo prazo<sup>[56-57]</sup>.

A MCP não está isenta de riscos. Mesmo sem reconstrução a cirurgia é mais prolongada e o tempo de internamento pode também ser mais prolongado. As doentes submetidas a reconstrução têm um internamento mais prolongado, que varia em função do tipo de reconstrução. As doentes submetidas a reconstrução imediata têm um risco de sofrer complicações no pós-operatório imediato de 15-28% e um risco de necessidade de intervenção cirúrgica adicional de cerca de 5%<sup>[58-59]</sup>. O risco de necrose dos retalhos usados na reconstrução é globalmente muito baixo, especial-

mente nos retalhos pediculados. A dor pós-operatória é habitualmente bem controlada, no entanto estão descritas taxas de dor severa em 16 a 21% dos casos de mastectomia com reconstrução<sup>60]</sup>. A longo prazo as taxas de re-intervenção descritas chegam a 49% dos casos, a maioria em doentes submetidas a reconstrução com prótese<sup>[25-36]</sup>.

## Custo-efetividade da MCP

Embora a mastectomia bilateral profilática tenha revelado ser custo-eficaz em doentes portadoras da mutação de BRCA1 e BRCA2, em comparação com a vigilância regular<sup>[49-51]</sup>, a relação custo-eficácia da MCP não é bem conhecida nas doentes com uma história pessoal de cancro. A falta de informação económica da MCP representa uma lacuna significativa na literatura, já que o custo se tem vindo a tornar um dos principais componentes do processo de decisão médica. Os custos diretos são os custos da intervenção cirúrgica e os custos relacionados com as potenciais complicações e re-intervenções. Os custos indiretos incluem o absentismo laboral, as despesas com transportes, o tempo despendido com os tratamentos e a produtividade profissional. Enquanto os custos diretos tendem a ser superiores com a MCP, os custos indiretos podem ser inferiores em algumas doentes, atribuíveis a uma menor ansiedade e melhor qualidade de vida. É possível que as doentes com maior risco tenham mais probabilidade de escolher a MCP que as doentes com baixo risco. A MCP efetuada em doentes de baixo risco apenas para diminuir a ansiedade, poderá ser substituída por uma educação adequada. Estando o impacto económico da MCP por esclarecer, determinar o custo-efetividade do procedimento é uma prioridade.

## Conclusões

Ainda que a MCP possa reduzir o risco de CMC, existe uma considerável incerteza do seu impacto na redução da sobrevivência específica da doença e sobrevivência global. Os estudos epidemiológicos que investigaram o valor clínico da MCP apresentam bastantes limitações, como o pequeno volume das amostras, o follow-up a longo prazo insuficiente, desconhecimento dos tratamentos adjuvantes efetuados e a ausência de informação prognóstica importante como o grau, o estado dos receptores hormonais ou HER2. Os estudos retrospectivos também apresentam limitações importantes relativamente aos fatores envolvidos no processo de decisão, ao incluir doentes de alto risco e à falta de documentação do processo de comunicação médico-doente, relativamente à discussão dos riscos e benefícios da MCP.

A reconstrução, especialmente com tecidos autólogos, pode mitigar alguns efeitos psicológicos negativos, mas nunca substitui uma mama natural e está associada com um aumento dos custos e de complicações potenciais.

Idealmente, a decisão de efetuar MCP deve estar orientada por uma avaliação cuidadosa do risco e as doentes com cancro da mama

esporádico devem ser informadas das opções alternativas, como a vigilância regular e a eficácia das terapêuticas adjuvantes na redução do risco, sendo necessário melhorar o conhecimento de que dispomos atualmente, relativamente aos resultados clínicos e ao impacto económico da MCP.

## Referências

1. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25(33): 5203–5209.
2. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Arrington A, Abraham A, Morris TJ, Virnig BA. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009; 27(9): 1362–1367.
3. Yao K, Stewart AK, Winchester DJ, Winchester DP. Trends in contralateral prophylactic mastectomy for unilateral cancer: a report from the National Cancer Data Base, 1998-2007. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(10): 2554–2562.
4. Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg*. 2000; 180(6): 439–445.
5. McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: trends in use from 1995 through 2005. *Cancer*. 2009; 115(23): 5404–5412.
6. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al, ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1295–303.
7. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.
8. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747–2757.
9. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
10. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1541–8.
11. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879–86.
12. Arrington AK, Jarosek SL, Virnig BA et al. Patient and surgeon characteristics associated with increased use of contralateral prophylactic mastectomy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2697–2704.
13. Jones NB, Wilson J, Kotur L et al. Contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer: An increasing trend at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2691–2696.

13. Stucky CC, Gray RJ, Wasif N et al. Increase in contralateral prophylactic mastectomy: Echoes of a bygone era? *Surgical trends for unilateral breast cancer*. *Ann Surg Oncol* 2010;17(suppl 3):330–337.
14. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2011; 29:2158–64.
15. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy - a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:296–301.
16. Yi M, Hunt KK, Arun BK, et al. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:1026–34.
17. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2600–6.
18. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(6): 1597–1605.
19. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: Caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009; 27:1347–1349.
20. Bedrosian I, Yao K. Contralateral Prophylactic Mastectomy and Survival: An Ongoing Challenge. *Ann Surg Oncol*. Published online: 22 July 2014
21. Brewster A, Parker P. Current Knowledge on Contralateral Prophylactic Mastectomy Among Women with Sporadic Breast Cancer. *The Oncologist* 2011; 16:935–941.
22. Boughy JC, Hoskin TL, Degnim AC et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2702–2709.
23. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93:287–292.
24. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: A cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23:4275–4286.
25. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010
26. Schairer C, Brown LM, Mai PL. Inflammatory breast cancer: High risk of contralateral breast cancer compared to comparably staged non-inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 August; 129(1): 117–124.
27. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:401–409.
28. Giuliano AE, Boalbol S, Degnim A et al. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2425–2427.
29. Yi M, Hunt KK, Arun BK et al. Factors affecting the decision of breast cancer patients to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Cancer Prev Res* 2010; 3:1026–1034.
30. Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: risk to the contralateral breast. *J Natl Cancer Inst*. 1978; 60(5): 955–960.
31. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*. 1998; 351(9099): 316–321.
32. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Devilee P, Halley DJ, van den Ouweland AM, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol*. 1999; 17(11): 3396–3402.
33. Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 104(3): 321–329.
34. Arrington A, Tuttle T. Author Reply: Contralateral prophylactic mastectomy overtreatment: Expectations from personal genomics for tailored breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 940.
35. Hawley S, Jaggi R, Katz S. Is contralateral prophylactic mastectomy (CPM) overused? Results from a population-based study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl 34) abstr 26.
36. Frost MH, Slezak JM, Tran NV et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: The significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23:7849–7856.
37. Nekhlyudov L, Bower M, Herrinton LJ et al. Women's decision-making roles regarding contralateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(35):55–60.
38. Rosenberg SM, Tracy M, Meyer ME, Sepucha K, Gelber S, Hershfield-Bartek J, Troyan S, Morrow M, Schapira L, Come SE, Winer EP, Partridge AH. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: A cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2013 (in press).
39. Abbott A, Rueth N, Pappas-Varco S, Kuntz K, Kerr E, Tuttle T. Perceptions of contralateral breast cancer: an overestimation of risk. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(11):3129–3136.
40. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, Borgen PI. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6(6): 546–552.
41. Musiello T, Bornhammar E, Saunders C. Breast surgeons' perceptions and attitudes towards contralateral prophylactic mastectomy. *ANZ J Surg*. 2012
42. Chagpar AB. Skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. *Am Surg* 2004; 70:425–32.
43. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 95: 279–293.

- <sup>44</sup>. Lucci A, Mackie L, Beitsch P, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection, versus SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Trial Z0011. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13
- <sup>45</sup>. Nasser SM, Smith SG, Chagpar AB. The role of sentinel node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *J Surg Res* 2010;164: 188–92.
- <sup>46</sup>. Boughey J, Cormier J, Xing Y, Hunt K, Meric-Bernstam F, Babiera G, Ross M, Kuerer H, Singletary E, Bedrosian I, Decision Analysis to Assess the Efficacy of Routine Sentinel Lymphadenectomy in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy. *Cancer* December 1, 2007 / Volume 110 / Number 11: 2542-2550.
- <sup>47</sup>. Gershenwald JE, Hunt KK, Kroll SS, Ross MI, Baldwin BJ, Feig BW, Ames FC, Schusterman MA, Singletary SE. Synchronous elective contralateral mastectomy and immediate bilateral breast reconstruction in women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(6): 529–538.
- <sup>48</sup>. Fagerlin A, Lakhani I, Lantz PM et al. An informed decision? Breast cancer patients and their knowledge about treatment. *Patient Educ Couns* 2006;64: 303–312.
- <sup>49</sup>. Fox SA, Heritage J, Stockdale SE et al. Cancer screening adherence: Does physician-patient communication matter? *Patient Educ Couns* 2009;75: 178–184.
- <sup>50</sup>. Borgen PI, Hill AD, Tran KN et al. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 603– 606.
- <sup>51</sup>. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Liu IL, Altschuler A, Rolnick SJ, Harris EL, Greene SM, Elmore JG, Emmons KM, Fletcher SW. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*.2006; 24(9):1350–1356.
- <sup>52</sup>. Rolnick SJ, Altschuler A, Nekhlyudov L, Elmore JG, Greene SM, Harris EL, Herrinton LJ, Barton MB, Geiger AM, Fletcher SW. What women wish they knew before prophylactic mastectomy. *Cancer Nurs*. 2007; 30(4): 285–291. quiz 292-283.
- <sup>53</sup>. Spear SL, Schwarz KA, Venturi ML et al. Prophylactic mastectomy and reconstruction: Clinical outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122:1–9.
- <sup>54</sup>. Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B, Wickman M, Johansson H, Brandberg Y. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: A prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *Eur J Cancer*. 2012; 48(17):3150–3156.
- <sup>55</sup>. Tuli R, Chandra RA, Sugar E, Christodouleas JP, Flynn RA, Usuki KY, Brill KL, Rosenberg AL. Patient decision making, satisfaction, and quality of life following contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(15): 19160.
- <sup>56</sup>. Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 769–76.
- <sup>57</sup>. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Vlastos G, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: II. Tram fl ap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1710–16.
- <sup>58</sup>. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Sommerhaug EJ. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Arch Surg* 2004; 139: 988–91.
- <sup>59</sup>. Stover AC, Warren PA, Foster RD, Esserman LJ, Alvarado MD, Ewing CA, Hwang ES. Impact of Contralateral Prophylactic Mastectomy on Surgical Outcomes. *Cancer Res*. 2012; 71:PD02–01.
- <sup>60</sup>. Jeevan R, Cromwell DA, Browne JP, van der Meulen JH, Pereira J, Caddy CM. Third annual report of the National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit. The National Health Service Information Centre, Leeds, UK, 2010.

# artigo de revisão

## Transplantação Renal e Cancro – análise de um centro português

*Renal transplantation and Cancer - analysis of a  
Portuguese center*

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo, e todos contribuíram para a elaboração do mesmo.

Data de Submissão: 21 de janeiro de 2015

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

### Autores

Carolina Carvalho<sup>1</sup>, Marta Pinto<sup>1</sup>, Edgar Mesquita<sup>2</sup>, Vasco Fonseca<sup>1</sup>, Domingos Machado<sup>3</sup>, Ana Plácido<sup>1</sup>, Ana Martins<sup>1</sup>.

### Filiação

<sup>1</sup> Unidade de Oncologia Médica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

<sup>2</sup> Universidade do Minho

<sup>3</sup> Unidade Transplantação Renal do Hospital de Santa Cruz

### Instituição

Unidade de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

### Financiamento

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

### Agradecimentos

À Dr.ª Sância Ramos pelo seu contributo na elaboração deste artigo.

### Correspondência

Carolina Teixeira de Carvalho  
Rua de Angola, n.º6, 2.º direito.

2795-015 Linda-a-Velha

E-mail: carolinateixeiracarvalho@gmail.com

Telemóvel: 916234410

### Resumo

Os transplantes renais têm incidência aumentada de neoplasias devido à terapêutica imunossupressora. **OBJETIVOS:** Determinar a incidência de neoplasias nos doentes com transplantação renal e pesquisar associações com variáveis clínicas. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo e observacional dos doentes submetidos a transplantação renal de 2000 a 2006. **RESULTADOS:** Incluíram-se 403 doentes, diagnosticaram-se 15.4% neoplasias. A localização da neoplasia mais frequente foi a pele seguida da próstata e rim. A idade à transplantação representou um risco acrescido de neoplasia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na relação do cancro com a terapêutica imunossupressora de indução. A principal causa de morte nestes doentes foram as neoplasias. **CONCLUSÃO:** A incidência e a mortalidade por neoplasia foram elevadas no grupo estudado, pelo que as medidas de prevenção e de diagnóstico precoce têm papel decisivo na melhoria do prognóstico destes doentes.

**Palavras chave:** Cancro, transplantação renal, imunossupressão

### Abstract

*Kidney transplants have an increased cancer incidence due to immunosuppressive therapy. **OBJECTIVES:** To determine the incidence of neoplasms in renal transplantation patients and research associations with clinical variables. **METHODS:** retrospective and observational study of kidney transplantation patients from 2000 to 2006. **RESULTS:** 403 patients were included, 15.4% were cancer diagnosed. The most common cancer location was skin followed prostate and kidney. The age at transplantation was an increased risk of cancer. There were no significant differences in cancer related to induction immunosuppressive therapy. The leading cause of death in this patient group were neoplasms. **CONCLUSION:** The cancer incidence and mortality were higher in these patients, so prevention and early detection have a decisive role in improving the prognosis.*

**Keywords:** Cancer, renal transplantation, immunosuppression

### Introdução

A transplantação renal é a melhor opção para muitos doentes no estadio final da doença renal crónica. Esta intervenção implica terapêutica crónica com fármacos imunossupressores, que condicionam efeitos secundários a curto e longo prazo, tais como infeções, doenças cardiovasculares e neoplasias.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, a ocorrência das infeções graves diminuiu devido a estratégias profiláticas, à evolução da terapêutica imunossupressora e ao uso de agentes anti-infecciosos mais eficazes.

Tem-se procurado diminuir o risco de doença cardiovascular através do tratamento da hipertensão arterial, da dislipidemia e ao uso de protocolos imunossuppressores sem esteróides.<sup>2</sup>

Na indução da imunossupressão eram utilizados inicialmente soros Anti-linfocíticos e Globulina Anti-timócítica (ATG); esta última substância continua a ser usada na profilaxia e no tratamento de episódios de rejeição. Em casos de menor risco imunológico, passou a utilizar-se anticorpo da Interleucina (IL) -2 (Basiliximab/Daclizumab). Na terapêutica de manutenção era utilizada a Azatioprina; posteriormente foram introduzidos os Inibidores da Calcineurina, primeiro a Ciclosporina e depois o Tacrolimus, fármacos que continuam a ser de grande importância na profilaxia da rejeição. Mais recentemente, surgiram os Inibidores da mTor - *mammation target of rapamycin* (Sirolimus, Everolimus). Os inibidores de proliferação Micofenolato de Mofetil (MMF)/Ácido Micofenólico (MPA) são muito usados em associação quer com os Inibidores da Calcineurina, quer com os da mTor. A rejeição aguda é tratada com pulsos de corticoides, com ATG/ALG ou com Rituximab dependendo dos dados clínicos, imuno-histoquímicos e da deteção de aloanticorpos específicos do dador. O anticorpo monoclonal OKT3, muito usado nos anos 90, deixou de ser comercializado após graves complicações surgidas em alguns doentes.

A associação e substâncias usadas em cada doente dependem da etiologia da insuficiência renal, do seu risco imunológico e da evolução clínico-laboratorial.

As neoplasias são mais frequentes nos doentes transplantados renais do que na população em geral ou nos doentes sob diálise. Os fármacos imunossuppressores podem lesar o ácido desoxirribonucleico (ADN) e interferir com os mecanismos normais da sua reparação. Além disso, algumas neoplasias estão associadas a infeções virais que são comuns após a transplantação.<sup>3</sup>

Atualmente as neoplasias constituem uma importante causa de mortalidade e deverão tornar-se a principal causa de morte dentro dos próximos 20 anos [Man J].

A incidência de neoplasias nos doentes transplantados é mais elevada do que na população em geral, variando entre 2,3% a 31%, e o risco relativo (RR) é três a cinco vezes superior ao da população em geral.<sup>2,4,5</sup>

O carcinoma espinocelular e o basalioma são as neoplasias mais frequentes em doentes transplantados, correspondendo a 95% do total de tumores observados.<sup>6</sup> Em doentes imunossuprimidos as neoplasias relacionadas com vírus, como o linfoma, o sarcoma de Kaposi e o cancro do colo do útero, são mais comuns do que na população em geral.<sup>5</sup> Outras neoplasias também descritas mas em menor número são o cancro coloretal, do pulmão, renal e o mieloma múltiplo. A incidência do cancro da mama e da próstata são semelhantes à população geral e num estudo multicêntrico o risco parece ser reduzido.<sup>7-9</sup> Miao et al. descreve que o diagnóstico de cancro sólido nos doentes submetidos a transplantação renal é geralmente realizado em estádios avançados.<sup>10</sup>

Nos transplantados, os tipos de neoplasias variam geograficamente e o risco relativo, em comparação com a população em geral, também varia consoante o país. Portugal é o quinto país da Europa com maior

número de transplantes renais por milhão de habitantes embora existam poucos dados recentes sobre a incidência das neoplasias cutâneas e não cutâneas em doentes transplantados.<sup>11</sup> É importante conhecer a realidade desta população de modo a prevenir a incidência e a diagnosticar mais precocemente o cancro neste grupo de doentes.

O objetivo deste estudo é determinar a incidência de neoplasias malignas (cutâneas e não-cutâneas) numa série de doentes com transplantação renal e pesquisar associações destas com variáveis clínicas e sociodemográficas.

## Métodos

Estudo descritivo, retrospectivo e observacional dos doentes submetidos a transplantação renal no Hospital de Santa Cruz entre janeiro de 2000 a dezembro de 2006. Foram incluídos todos os doentes submetidos a transplantação renal entre as datas referidas. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Os dados foram obtidos através da plataforma da Sociedade Portuguesa de Transplantação, da revisão do processo clínico dos doentes e dos dados do Registo Oncológico Regional - Sul. A data da última observação foi a 30 de outubro de 2014.

As variáveis estudadas foram: idade, género, etiologia da doença renal crónica, data da transplantação, serologia VHB, VHC, VIH e CMV, fármacos imunossuppressores utilizados (indução, Antimetabólito, Inibidor da Calcineurina, Inibidor mTor, Corticoesteróides), tipo sanguíneo, data do diagnóstico de neoplasia, histologia e estadios da neoplasia e data e causa de óbito.

A avaliação estatística foi realizada com o programa SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), com nível de significância de 5%. Para as estatísticas descritivas foram calculadas médias, desvios padrão, medianas e amplitudes inter-quartis. O pressuposto da distribuição normal nas variáveis quantitativas foi verificado com o teste *Shapiro-Wilks*. A associação das variáveis nominais com os grupos em estudo foi medida com o teste qui-quadrado e com o cálculo dos resíduos padronizados. As estimativas de sobrevivência foram calculadas segundo o método *Kaplan-Meier* e a comparação destas estimativas pelas variáveis de interesse foi realizada com o teste *Log-Rank* ou teste de *Breslow* quando havia cruzamento de curvas. O efeito dos preditores da sobrevivência foi medido com o *Hazard Ratio* (HR) calculado por via de regressões de Cox, uni e multivariáveis (metodologia *Backward*).

## Resultados

O total de doentes com transplantação renal incluídos no estudo foi de 403 doentes, a mediana de idades à data da transplantação renal foi 44 anos, mínimo de 18 e máximo de 72 anos. Em 63% dos doentes a transplantação foi efetuado antes dos 50 anos. A maioria dos doentes

era do sexo masculino em 60.8% (n=245) e leucodérmicos em 87.1% (n=351). As características da população estão listadas na tabela I e a etiologia da doença renal crónica está listada na tabela II.

Tabela I – Caracterização da população estudada	
Características	Valor
Masculino/Feminino (%)	60.8/39.2
Idade à transplantação – media	42 (±15) anos
Idade ao diagnóstico de cancro – media	59.3 (±11.6) anos
Seguimento desde a transplantação mediana (mínimo-máximo)	10 Anos (19dias-14anos)
Seguimento desde o diagnóstico cancro, mediana (mínimo-máximo)	36(1-119) meses
Intervalo de tempo entre transplantação e diagnóstico de neoplasia, mediana (mínimo-máximo)	71 (3-166) meses 5.9 (0.25-13.8) anos

Tabela II – Etiologia da doença renal crónica nos doentes do estudo (n=403).	
Etiologia	Frequência % (n)
Glomerulonefrite crónica	23.8% (96)
Hipertensão Arterial	11.7% (47)
Nefrite intersticial	10.4% (42)
Diabetes	8.4% (34)
Falência transplante	7.7% (31)
Doença renal quística	6.5% (26)
Hereditárias (outras)	3.5% (14)
Doenças sistémicas	2.2% (9)
Indeterminada	20.8% (84)
Outras etiologias	5% (20)

O tempo de seguimento foi calculado desde a data da transplantação e a última observação (30 outubro 2014) ou a data do óbito. A mediana de seguimento foi de 10 anos, com mínimo de 19 dias e máximo de 14 anos. Na terapêutica imunossupressora, cada doente fez em média 3.39 fármacos (± 0.63) para prevenção da rejeição do órgão. Os fármacos mais frequentes estão discriminados na tabela III. Cerca de 95.3% dos doentes fizeram três ou mais fármacos imunossupressores, simultânea ou sequencialmente.

A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) estava presente em 3.5% dos doentes (n=14), do vírus da hepatite B (VHB) em 5.2% dos doentes

Tabela III – Fármacos imunossupressores mais frequentemente usados.	
Fármaco	Frequência % (n)
Prednisolona	99,8% (402)
Tacrolimus	87.9% (354)
Micofenolato de sódio	77.4% (312)
Basiliximab	21.6% (87)
Azatioprina	16.1% (65)
Ciclosporina	5.5% (22)
ATG	12.7% (51)
Sirolimus	7.4% (30)
Timoglobulina	3.7% (15)
OKT-3	2.2% (9)
Daclizumab	1% (4)
Everolimus	0.2% (1)

ATG: globulina anti-timócitos, OKT-3: anticorpo monoclonal antiCD3–Orthoclone OKT-3.

(n=21) e do vírus da imunodeficiência humana (VIH) em 0.2% dos doentes (n=1).

O grupo sanguíneo ABO nos doentes do estudo foi semelhante à população em geral, sendo os tipos A+ e O+ os mais frequentes.

Dos 403 transplantados, 62 doentes desenvolveram neoplasias nos referidos 14 anos de seguimento.

Entre a transplantação renal e o diagnóstico de neoplasia ocorreram em mediana 71 meses (5.9 anos) com um mínimo de 3 e um máximo de 166 meses (13.8 anos).

A localização da neoplasia mais frequente foi a pele em 51.6% (n=32), seguida da próstata 11.7% (n=7), do rim 10% (n=6) e de neoplasias de tecidos moles em 5% (n= 3). Com menor frequência diagnosticaram-se as neoplasias do pulmão, hematológicas, mama, estômago e cabeça-pescoço em 3.3% (n=2) em cada uma destas localizações. Os diagnósticos menos frequentes foram de neoplasia hepática, vesical, pancreática e uterina em 1.7%, 1 doente cada. Em cerca de 2.2% dos doentes (n=9) diagnosticaram-se mais do que uma neoplasia durante o seguimento. A mediana de idades ao diagnóstico da neoplasia foi 63 anos, mínimo aos 29 e máximo aos 80 anos.

As características dos doentes com diagnóstico de neoplasias de acordo com os cancros mais frequentes estão listadas na tabela IV.

Das 32 neoplasias da pele diagnosticadas, 19 eram carcinomas espinho-celulares e 13 carcinomas baso-celulares. As neoplasias da próstata diagnosticadas eram adenocarcinomas moderadamente diferenciados. Todos os cancros renais diagnosticados eram carcinomas de células renais. Das três neoplasias de tecidos moles

Tabela IV – As características dos doentes de acordo com os cancros mais frequentes.			
Características	Pele	Próstata	Rim nativo
Masculino/Feminino (%)	67.7% (20)/ 33.3% (10)	100% (7)/0	83.3%(5)/ 16.7%(1)
Idade à transplantação Mediana (mínimo-máximo), anos	54.50(25-70)	60(51-65)	51.5(24-65)
Idade ao diagnóstico de cancro Mediana (mínimo-máximo), anos	63.5(36-80)	65(63-74)	58(33-73)
Seguimento desde a transplantação Mediana (mínimo-máximo), anos	11(5-14)	9(0.25-12)	11(3-14)
Seguimento desde o diagnóstico cancro Mediana (mínimo-máximo), meses	46.5(5-113)	33.5(5-88)	9.5(2-84)

diagnosticados, 2 eram sarcomas de *Kaposi* e 1 era um Leiomiosarcoma. Nos 403 doentes estudados, entre a data da transplantação renal e a data da última observação (seguimento máximo de 14 anos) foram observados 14.9% de óbitos (n=60). A causa do óbito foi neoplasia em 38.3% (n=23) dos óbitos, infeção em 26.7% (n= 16), cardiovascular em 18.3% (n=11). A mediana de idades à data do óbito foi 60.5 anos, mínimo 23 e máximo 79 anos. Entre o diagnóstico de cancro e o óbito ocorreram em mediana 8 meses, mínimo 1 e máximo 40 meses (3.3 anos). As neoplasias responsáveis pelos 23 óbitos foram: neoplasia renal (n=4), da próstata (n=4), dos tecidos moles (n=3), do pulmão (n=2), da cabeça e pescoço (n=2), gástrica (n=2), hematológica (n=2), do fígado (n=1), vesical (n=1), mama (n=1) e pancreática (n=1).

A mediana de idades dos doentes com cancro à data da transplantação foi mais elevada do que os doentes sem cancro, com 54 *versus* 41 (p <0.001). A idade à transplantação representou um risco acrescido de neoplasia de 7.3% por cada ano a mais de idade (HR=1.073, IC 95%= [1.049-1.097], p <0.001) e um risco acrescido de morte por qualquer causa, de 5.5% por cada ano a mais de idade (HR=1.55, IC 95%= [1.033-1.077], p <0.001). A idade à transplantação não revelou diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à morte por cancro. Os doentes desenvolveram neoplasia, em mediana 71 meses (5.9 anos) após a transplantação enquanto os restantes, nunca apresentaram nos 124 meses (10.3 anos) de seguimento neoplasia (p <0.001). O tempo decorrido entre a transplantação renal e o diagnóstico de neoplasia está representado na Curva *Kaplan-Meier* (figura I). Entre o tempo após a transplantação e o diagnóstico de cancro da pele (68.5 meses) e de outras neoplasias (77 meses) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico de cancro e a raça, a infeção por VHC, VHB e VIH e o grupo sanguíneo. As estimativas de sobrevivência tendo em conta estas variáveis não revelaram diferenças estatisticamente significativas. Não existem diferenças estatisticamente significativas na relação do cancro com a terapêutica imunossupressora de

indução, nomeadamente com inibidores IL-2 (Basiliximab e Daclizumab) ou soros Anti-timócitos (ATG, Timoglobulina e OKT-3) e os que não foram submetidos a terapêutica imunossupressora de indução.

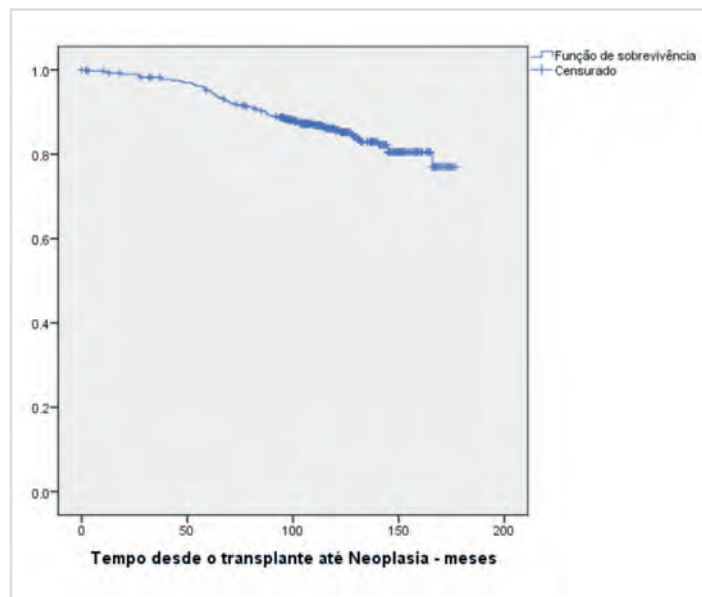


Figura 1: Curva *Kaplan-Meier*, tempo decorrido entre a transplantação e o diagnóstico de neoplasia.

A morte por cancro foi mais frequente no sexo masculino mas sem diferenças estatisticamente significativas. A morte por qualquer etiologia ocorreu mais frequentemente no sexo masculino (p=0.03). As doentes do sexo feminino obtiveram estimativas de sobrevivência aos 5 e aos 10 anos de 98.1% e aos 14 anos de 89.7%. As estimativas de sobrevivência para os doentes do sexo foram aos 5 anos de 94.9%, aos 10 anos de 93.1% e aos 14 anos de 87.3%. O tempo decorrido entre o diagnóstico de neoplasia e o óbito está representado na Curva *Kaplan-Meier* (figura II).

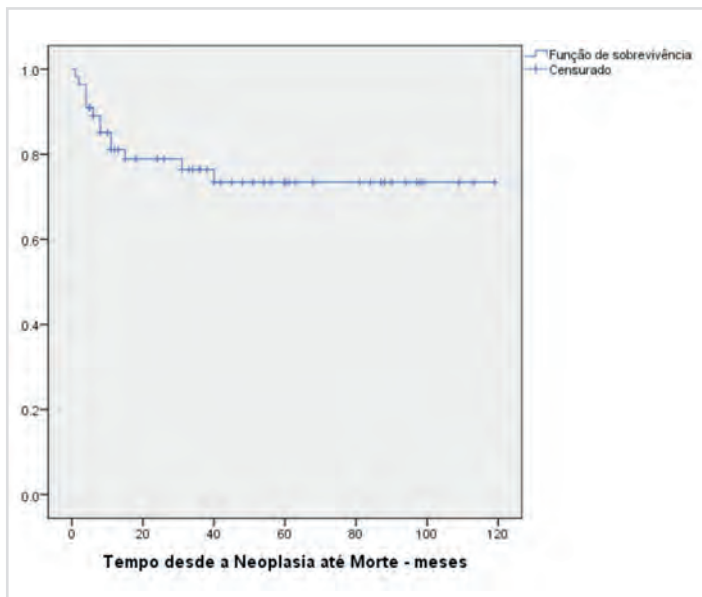


Figura 2: Curva Kaplan-Meier, tempo ocorrido entre o diagnóstico de neoplasia e o óbito.

## Discussão

No nosso estudo, a incidência foi de 15.4% (62 doentes desenvolveram neoplasias de novo), dado que é consistente com a literatura.<sup>1,2</sup> A incidência média anual foi de 4.13 neoplasias. A frequência relativa de neoplasias de novo foi semelhante a estudos prévios, com predominância do cancro da pele (não-melanoma) e outras neoplasias como da próstata, do rim e neoplasias dos tecidos moles revelaram um aumento ligeiro.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico de cancro e a raça, a infeção por VHC, VHB e VIH, grupo sanguíneo, bem como na comparação das estimativas de sobrevivência tendo em conta estas variáveis.

O número de doentes transplantados tem aumentado progressivamente todos os anos, assim como a sobrevivência dos rins transplantados, apesar de se transplantarem insuficientes renais com mais co-morbilidades e se usarem rins com “critérios expandidos”.<sup>6</sup> Estes resultados são consequência de avanços na terapêutica imunossupressora, na prevenção cardiovascular e no melhor uso da antibioterapia. O cancro é a segunda causa de morte em Portugal, estando a sua incidência a aumentar progressivamente. Os doentes imunossuprimidos são uma população vulnerável com um risco acrescido para esta doença. O diagnóstico de cancro implica frequentemente alteração dos fármacos imunossupressores, é causa significativa de morbilidade e é também responsável por custos elevados para o sistema de saúde.

Muitos estudos focaram-se na relação entre a terapêutica imunossupressora e o risco de cancro. Este estudo mostrou um aumento da incidência cumulativa de cancro após a transplantação, que poderá ser explicado pelo efeito cumulativo do uso dos fármacos imunossupressores.<sup>2</sup>

Em concordância com outros estudos, foi encontrada relação entre a idade à transplantação renal e risco aumentado de diagnóstico por cancro.

Em séries Europeias o ratio entre basiliomas e carcinomas espinocelulares em doentes transplantados renais, varia entre 1,1 a 2,1.<sup>12,13</sup> Na população do nosso estudo o ratio é 1.5, idêntico ao descrito em séries espanholas e italianas.<sup>14,15</sup> A exposição solar é o maior fator de risco para estes tumores cutâneos malignos e um dos problemas mais referidos em várias séries é a má adesão dos doentes às medidas de fotoproteção.<sup>6,16</sup>

Referimos algumas das limitações deste estudo: o pequeno número de doentes, a índole retrospectiva, heterogeneidade das neoplasias. Outras limitações foram a não classificação dos fotótipos dos doentes, a avaliação do índice de massa corporal, a prevalência da hipertensão arterial e diabetes mellitus, os hábitos alcoólicos e tabágicos, fatores que podem estar associados ao risco de desenvolver cancro. De igual modo não foi estudado se o uso de Estatinas, Anti-agregantes plaquetários ou o exercício físico poderiam ser fatores protetores para o desenvolvimento de cancro. No entanto este estudo, apresenta uma série considerável de uma das maiores Unidades de Transplantação Renal de Lisboa, contribuindo para um melhor conhecimento da realidade Portuguesa. Os nossos resultados são similares aos descritos em outros países Europeus.

É importante ter dados na literatura baseados na evidência, para saber se os diferentes imunossupressores e suas associações condicionam a carcinogénese clinicamente são relevantes na sobrevivência.

Esta população com risco aumentado para desenvolver cancro deverá continuar a ser aconselhada a adquirir medidas de promotoras de saúde como a cessação tabágica, a prática de exercício físico e a prevenção da obesidade. O seguimento regular em consulta de Dermatologia com a educação do doente sobre estas medidas, como a evicção de exposição no período do dia com maior radiação ultravioleta e o uso do protetor solar previne o dano actínico que antecede o aparecimento destas neoplasias.<sup>16</sup> A aplicação do rastreio do cancro do colo do útero, do cancro da mama, do cancro coloretal e da próstata deve ser rigorosamente aplicada nesta população, cuja expectativa de vida não é muito diferente da população em geral.

## Conclusão

O cancro é uma causa importante de morbilidade em doentes transplantados e observamos uma incidência elevada na nossa série. A principal causa de morte neste grupo de doentes foram as neoplasias. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na relação do cancro com a terapêutica imunossupressora de indução. O único fator estatisticamente significativo encontrado foi a relação entre a idade no momento da transplantação e o desenvolvimento de cancro. Tendo em conta a suscetibilidade desta população é importante a prevenção. As medidas de prevenção passam pela educação dos doentes sobre medidas de fotoproteção, referênciação

a consultas de dermatologia especializadas e aplicação das normas do rastreio oncológico nacional. É importante salientar a vigilância clínica, com especial atenção aos sinais e sintomas que possam levar ao diagnóstico precoce das neoplasias. O papel dos Inibidores da mTor na diminuição da incidência de tumores ainda não está completamente estabelecido. Estas medidas poderão reduzir a incidência dos tumores malignos na população de transplantados renais.

## Referências

1. Stratta P, Morellini V, Musetti C, *et al.* Malignancy after kidney transplantation: results of 400 patients from a single center. *Clin Transplant* 2008; 22: 424.
2. Man J, Dong J, Soo K, *et al.* Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transplant International* 2009; 22: 644–653.
3. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Wang C. Cancer after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2004; 4 (6): 905–913.
4. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607.
5. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
6. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (2): 253-61.
7. Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G. A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. *Indian J Med Res.* Jun 2013; 137(6): 1188–1192.
8. Tessaria G, Naldib L, Boschieroc L, *et al.* Incidence of Primary and Second Cancers in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 214–221.
9. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: What is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: S87–S100.
10. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, *et al.* De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347–1359.
11. Council of Europe. International Figures on Donation and Transplantation Activity: Year 2011. [http://www.eurotransplantcoordinators.org/uploads/pdfs/02\\_Preliminary%20figures%202011.pdf](http://www.eurotransplantcoordinators.org/uploads/pdfs/02_Preliminary%20figures%202011.pdf) (9 december 2014, date last accessed).
12. Navarro MD, López AM, Rodríguez MLB, *et al.* Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008; 40: 2936-40.
13. Wisgerhof HC, Edelbroek JRJ, Fijter JW, *et al.* Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1996 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol* 2010; 162: 390-6.
14. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, *et al.* A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a spanish mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 1221-6.
15. Naldi L, Fortina AB, Lovati S. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italianorgan transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation.* 2000; 70: 1479-84.
16. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, *et al.* Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin awareness. *Br J Dermatol* 2006; 155: 916-25.

# artigo de opinião

## Cuidados paliativos em Oncologia – uma reflexão sobre Portugal

*Palliative care in Oncology – a reflection about Portugal*

### Conflitos de Interesse

Sem conflitos de interesse

Data de Submissão: 25 de agosto de 2015

Data de Aceitação: 09 de outubro de 2013

### Autores

Marta Fernandes, António Araújo

### Instituição

Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto

### Financiamento

Sem necessidade de financiamento

### Correspondência

António Araújo

Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar do Porto

Largo Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Tlf: 917258865

Email: antonio.araujo@chporto.min-saude.pt

### Resumo

Contrariamente aos outros campos da medicina em que o principal objetivo é curar ou reabilitar o doente, os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida dos doentes, com doenças crónicas e prognóstico de vida limitado, e a das suas famílias.

De modo a que a prestação de cuidados paliativos seja eficiente e abranja o máximo de doentes, deve existir uma vasta rede de profissionais especializados e a possibilidade destes existirem em diferentes locais consoante a preferência e as necessidades dos doentes. Para tal, devem funcionar equipas de prestação de cuidados paliativos ao domicílio, em unidades de cuidados paliativos e em hospitais.

Em Portugal, a prestação de cuidados paliativos surgiu mais tarde que nos demais países da Europa. Contudo, tem-se verificado um crescimento marcado e um grande investimento nesta área.

**Palavras chave:** cuidados paliativos, cuidados domiciliários, cuidados hospitalares, unidades de cuidados paliativos

### Abstract

*Unlike other fields of medicine in which the main goal is to cure or rehabilitate the patient, palliative care aim is to improve the quality of life of patients with chronic diseases and limited life prognosis and of their families.*

*The provision of palliative care to be efficient and to cover most of the patients there must exist a vast network of specialized professionals with the possibility of it to occur in different locations depending on the preference and the needs of the patients. To fulfil this, there should be teams to provide palliative care at home, palliative care units and hospitals.*

*In Portugal, the palliative care services have emerged later than in other European countries. However, it has been a marked growth and a large investment in this area.*

**Keywords:** palliative care, home care, hospital care, palliative care units

### Introdução

Os cuidados paliativos são fundamentais para o bem-estar dos doentes com doenças incuráveis e para as suas famílias. Apesar disto, a prestação deste tipo de cuidados é negligenciada na maioria dos países. Como tal, é necessário agir tanto a nível social como política, tendo como objetivo promover, tanto quanto possível e até ao fim, o bem-estar e a qualidade de vida destes doentes.<sup>1</sup>

Contrariamente aos outros campos da medicina, em que o principal objetivo é curar ou reabilitar o doente, os cuidados paliativos definem-se, de acordo com a OMS, como uma “*abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos doentes – e das suas famílias – que enfrentam problemas decorrentes de uma doença incurável e/ou grave e com prognóstico limitado, através da prevenção e alívio do sofrimento, da preparação e gestão do fim de vida e do apoio no luto, com recurso à identificação precoce e tratamento rigoroso dos problemas não só físicos mas também psicossociais e espirituais*”.<sup>1,2</sup>

Para que os cuidados paliativos sejam eficazes é necessário que seja realizada uma abordagem multidisciplinar, que lide com o alívio da dor, controlo dos sintomas, bem-estar do cuidador, fatores emocionais e existenciais e aconselhamento perante o luto. Para que isto seja conseguido da melhor forma, é necessário que exista uma equipa multidisciplinar para cada doente, que esteja diretamente implicada na promoção da qualidade de vida e dignidade humana.<sup>2,4</sup>

Devido às alterações demográficas que têm vindo a ocorrer na União Europeia (e na maioria dos países desenvolvidos), conjuntamente com o aumento do número de indivíduos com doenças graves, crónicas e/ou progressivas, os cuidados paliativos vão ter um papel progressivamente mais importante para estas populações. De modo a que os resultados sejam os melhores possíveis é necessário investir mais no treino de profissionais especializados, tornar os cuidados mais acessíveis a todos que deles precisem e respeitar mais os doentes e as suas preferências.<sup>2,3,5</sup>

## Princípios dos Cuidados Paliativos

Quando este tipo de cuidados foi desenvolvido destinava-se exclusivamente aos doentes com cancro em estadio terminal. Com o desenvolvimento crescente da palição (capacidade de aliviar o sofrimento do doente), o âmbito da prestação de cuidados paliativos alargou-se, passando a incluir outras doenças como: as insuficiências avançadas de órgão, a SIDA em estágio terminal, as doenças neurológicas degenerativas e as demências na sua fase terminal. Verificamos, portanto, que os critérios para que um doente possa ter acesso a cuidados paliativos não se prendem apenas com o seu diagnóstico e prognóstico, estando disponível para todas as pessoas com doenças crónicas sem resposta à terapêutica de intuito curativo e com prognóstico de vida limitado. Não obstante, estes cuidados podem ser introduzidos ainda numa fase precoce da doença e enquanto o doente esteja a realizar terapêuticas cuja finalidade seja prolongar a vida. Deste modo, os cuidados vão sendo prestados continuamente à medida que a doença se agrava (fig. 1), tendo como objectivo tratar, cuidar e apoiar ativamente os doentes com prognóstico de vida limitado. Os cuidados paliativos são prestados por equipas e unidades específicas, em regime de internamento ou no domicílio, de acordo com níveis de diferenciação.<sup>3</sup>

Os componentes essenciais deste tipo de cuidados são: o alívio dos sintomas; o apoio psicológico, espiritual e emocional; o apoio à família; o apoio durante o luto e a interdisciplinaridade.<sup>3,4</sup>



Figura 1: Modelo de transição progressiva – Alocação de recursos e prestação de cuidados aos doentes com cancro/doença avançada.

Como já foi referido, é importante incorporar ativamente a família nos cuidados prestados aos doentes. Isto é importante não só para os doentes, que beneficiam da presença da sua família num momento tão vulnerável da sua vida, mas também para a família que, deste modo, pode ser objeto de cuidado, quer durante o período da doença do seu familiar quer durante o luto. Assim sendo, eles são auxiliados para que possam, de forma concertada e construtiva, compreender, aceitar e colaborar nos ajustamentos que a doença e o doente determinam, recebendo apoio, informação e educação.<sup>3,4</sup>

## Fases de Introdução dos Cuidados Paliativos

A oferta dos cuidados paliativos, como já sabemos, faz-se com base nas necessidades dos doentes (mais especificamente, tendo em conta o elevado sofrimento associado à doença) e não apenas consoante o diagnóstico. Contudo, é importante referir que as diferentes doenças têm, geralmente, diferentes formas de evolução para as fases terminais, isto é, os doentes oncológicos habitualmente têm uma evolução mais rápida (semanas/meses) enquanto os doentes não-oncológicos geralmente têm uma evolução mais lenta (meses/anos). Apesar de tudo isto, hoje-em-dia é consensual que tanto os doentes oncológicos como os não oncológicos possam ter acesso a este tipo de cuidados assim que necessitem.<sup>3</sup>

De acordo com a *Australian National Sub-acute and Non-acute Patient Classification*, pode-se descrever quatro fases paliativas consoante o estadio da doença, sendo elas:<sup>3</sup>

- Aguda – fase de desenvolvimento inesperado de um problema ou em que há um aumento significativo da gravidade dos problemas pré-existentes.
- Em deterioração – fase em que ocorre um desenvolvimento gradual de problemas, sem que haja necessidade de uma alteração súbita do manuseamento da situação; são doentes que ainda não estão na fase seguinte.
- Terminal – diz respeito à fase em que a morte está iminente, numa previsão de horas ou dias (agonia), e não se preveem intervenções agudas.
- Estável – inclui os doentes que não estão em nenhuma das fases anteriores e têm a sua condição clínica controlada (isto é, sem agravamento ou melhoria).

Esta classificação permite estratificar os doentes de forma a ajustar os cuidados paliativos prestados de acordo com as suas necessidades. Sendo

os doentes que se encontram em fase aguda, aqueles que podem justificar um maior número de intervenções terapêuticas ou diagnósticas.<sup>3</sup>

Para além das fases paliativas anteriormente referidas, é importante salientar que existem outros critérios para priorizar a intervenção paliativa, sendo eles:<sup>4</sup>

- Idade jovem;
- Antecedentes de doença psiquiátrica ou toxicod dependência, pluripatologia ou concomitância de doenças crónicas;
- Evolução rápida ou com crises frequentes;
- Necessidade de utilização frequente de recursos;
- Sintomas (dor ou outros) múltiplos, intensos, específicos (hemorragias, dispneia, alterações comportamentais, etc.) ou refratários ao tratamento convencional;
- Indicação de intervenções complexas de Cuidados Paliativos. Grande impacto emocional com dificuldades de equilíbrio emocional do doente ou da sua família;
- Dificuldades de suporte familiar ou do cuidador principal.

Através disto, podemos verificar que para melhor adequar os cuidados paliativos é necessário avaliar não só o doente como também a sua família.

## Modelos Organizativos em Cuidados Paliativos

De modo a que todos os grupos de doentes com doenças graves e terminais possam beneficiar deste tipo de cuidados é necessário que haja uma rede alargada e integrada de cuidados paliativos. Para tal, existem serviços de referência com equipas dedicadas especificamente a esta atividade, que incluem: serviços de prestação de cuidados primários, serviços de segurança social e organizações clínicas e hospitalares (em unidades de cuidados paliativos e apoio a unidades hospitalares). Deste modo, a população abrangida por estes serviços é maior<sup>2,3</sup>

## Adequação dos Serviços aos Doentes e às suas Famílias

O tipo de serviço prestado deve ser o que melhor se adequa tanto ao doente como à sua família, de modo a melhorar a qualidade de vida do doente e a reduzir a sobrecarga do cuidador. Neste âmbito existem vários estudos recentes que indicam que o local em que ocorre a prestação de cuidados paliativos e, posteriormente, a morte do doente influencia bastante estas variáveis.<sup>6,9</sup>

De entre todos os locais de prestação de cuidados paliativos, o preferido pelos doentes é a sua própria casa.<sup>7</sup> A prestação destes cuidados no domicílio está associada a uma melhoria de diversos parâmetros, tanto para o doente como para o cuidador. Para o doente é importante salientar a melhoria da qualidade de vida que se traduz por alívio sintomático (conforto físico e psicológico), passar mais tempo com a família, manter a esperança e a satisfação, estar num ambiente confortável e ser respeitado

como indivíduo. Relativamente ao cuidador é importante referir a existência de uma redução global da sobrecarga, uma vez que em casa pode haver cuidadores informais que auxiliem nas atividades domésticas e de apoio ao doente e evita-se dividir o seu tempo entre idas ao hospital e as demais atividades do quotidiano.<sup>6</sup>

Contudo, na maior parte dos casos, os doentes não podem permanecer em casa até à sua morte, uma vez que as necessidades de cuidados vão-se tornando cada vez maiores à medida que a doença avança. Deste modo, os cuidados domiciliários podem-se tornar insuficientes para controlar os sintomas do doente, havendo assim critérios para internamento hospitalar ou numa unidade de cuidados paliativos.<sup>6,7,9</sup> A possibilidade dos doentes acederem facilmente a serviços hospitalares com profissionais especializados é fundamental para minorar tanto os sintomas da doença como os sentimentos de ansiedade, medo e insegurança que surgem nos doentes e seus cuidadores aquando do agravamento da sua condição clínica.<sup>7</sup>

Apesar dos hospitais serem excelentes para aliviar os sintomas dos doentes estes são mais centrados no serviço do que no doente, pelo que acabam por não ser ideais no respeito pela dignidade do indivíduo.<sup>8,9</sup> Deste modo, torna-se fundamental que haja um investimento por parte dos serviços de saúde para minorar o seu impacto no bem-estar, identidade e segurança dos doentes, particularmente daqueles que se encontram em fim de vida.<sup>9</sup>

## Cuidados Paliativos em Portugal

O desenvolvimento de cuidados paliativos em Portugal começou mais tarde do que os demais países da Europa. A primeira unidade de cuidados paliativos em Portugal surgiu em 1996 dentro do Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto.<sup>10</sup> Desde então, e apesar do ativismo liderado pela Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos (APCP), estes serviços têm crescido muito lentamente devido à implementação incompleta dos programas governamentais. Contudo, nos últimos anos estes serviços têm-se desenvolvido mais rapidamente, passando de 7 equipas em 2005/06,<sup>2</sup> para 78 equipas em 04-04-2015<sup>11</sup> e 84 equipas a 23-07-2015 (29 unidades de cuidados paliativos, 35 equipas intra-hospitalares e 20 equipas comunitárias; destas 75 são públicas e 9 privadas)<sup>12</sup>.

Na Proposta de Revisão do Programa Nacional de Cuidados Paliativos (2008-2016) verificamos que as metas para 2016 são:<sup>13</sup>

- 350 Camas, em Unidades de Cuidados Paliativos
- 30 Equipas de Suporte Intra-Hospitalar
- 40 Equipas Comunitárias/Domiciliárias

Comparando as metas com os dados apresentados, verificamos que o número de equipas intra-hospitalares já ultrapassou a meta, contudo o número de equipas comunitárias/domiciliárias apenas atingiu metade do número ideal. Relativamente às unidades de cuidados paliativos não se podem comparar os dados, porque o número que se encontra no site da APCP é referente ao número de equipas, ao passo que nas metas é referente ao número de camas. Contudo, verificamos que houve um crescimento marcado e que tem havido um investimento importante nesta área.

## Investigação

Apesar da investigação ser facilmente aceite em todos os campos da medicina e dos cuidados de saúde, a investigação na área dos cuidados paliativos tem gerado algum debate. Este decorre dos dilemas éticos provenientes de ensaios clínicos em doentes terminais, da fragilidade destes, dos seus complexos sintomas e da falta de medidas válidas e confiáveis para avaliar os resultados. Estes fatores têm contribuído para uma escassez da investigação nesta área, sendo a maioria dos estudos existentes de natureza descritiva/observacional. Apesar de existirem questões éticas importantes pela utilização direta de doentes terminais, podem ser feitos estudos que não exijam envolvimento direto destes, nomeadamente através da auditoria e avaliação dos cuidados prestados, a organização dos serviços, os custos e métodos da sua aplicação. Apesar dos problemas já referidos, tem havido um aumento da investigação da área dos cuidados paliativos na Europa, que se baseia principalmente na colaboração entre médicos, cientistas e investigadores. A investigação tem sido feita de forma interdisciplinar, utilizando uma combinação de métodos qualitativos e quantitativos, reconhecendo que as intervenções complexas que compõem os cuidados paliativos exigem projetos de investigação sofisticados e sensíveis.<sup>2</sup>

## Conclusões

Pensa-se que o número de doentes que vai necessitar de cuidados paliativos no futuro será maior, uma vez que se verifica um envelhecimento progressivo da população e é espectável que o número de doentes que padece de uma patologia grave, crónica e/ou progressiva também vá aumentar. Por isso, a Organização Mundial de Saúde considera os Cuidados Paliativos como uma prioridade da política de saúde, recomendando a sua abordagem programada e planificada, numa perspetiva de apoio global aos múltiplos problemas dos doentes que se encontram na fase mais avançada da doença e no final da vida.<sup>2,3,5</sup>

A complexidade do sofrimento e a combinação de fatores físicos, psicológicos e existenciais na fase final da vida obrigam a que a abordagem dos cuidados paliativos seja sempre uma tarefa multidisciplinar, que congrega a família do doente, profissionais de saúde com formação e treino diferenciados, voluntários preparados e dedicados e a própria comunidade.<sup>3,5</sup>

As equipas de prestação de cuidados paliativos têm de estar inseridas numa rede de cuidados metodicamente organizada, de modo a que estes cuidados possam ser prestados a todos os doentes que deles necessitem.<sup>2,3</sup> Para além disso, a qualidade da assistência aos doentes tem de ser salvaguardada através da formação específica dos profissionais de saúde envolvidos.<sup>14</sup>

Tanto em Portugal como na Europa se tem vindo a melhorar a organização dos cuidados paliativos bem como a formação dos profissionais de saúde que vão integrar as equipas. Contudo, apesar dos esforços de diversas entidades (em Portugal é de referir a importância da Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos) as metas estipuladas, tanto a nível nacional como internacional, ainda não foram cumpridas.

Isto demonstra que ainda há muito a fazer para melhorar a qualidade dos cuidados paliativos prestados.<sup>2,14</sup>

A implementação dos cuidados paliativos, e dos cuidados de saúde em geral, necessita de ocorrer consoante as necessidades de cada país e, em particular, de cada região. Pelo que deve haver estudos que suportem o desenvolvimento de um plano racional, efetivo e eficiente para a sua melhor distribuição e implementação.<sup>14</sup>

Para além destes estudos prospetivos, também é necessário avaliar à posteriori se a metodologia aplicada é eficaz e de que forma a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares tem variado com a prestação destes cuidados. Apenas fazendo estudos que abranjam estas variáveis, se pode melhorar e expandir os cuidados paliativos, sendo, por isso, muito importante investir no desenvolvimento científico desta área da saúde e avaliar o seu crescimento.<sup>3,5</sup>

## Referências

1. Cancer Control Program. Palliative care is an essential part of cancer control. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/en/>
2. Martin-Moreno JMH, Meggan; Gorgojo, Lydia; Clark, David; Normand, Charles; Centeno, Carlos; . Palliative care in the european union. Policy Department Economic and Scientific Policy [Internet]. 2008 Maio. Available from: [http://www.pavi.dk/Libraries/EAPC\\_white\\_paper/Pall\\_Care\\_Eur\\_Parliament.sflb.ashx](http://www.pavi.dk/Libraries/EAPC_white_paper/Pall_Care_Eur_Parliament.sflb.ashx).
3. Associação Nacional de Cuidados Paliativos. Organização de Serviços em Cuidados Paliativos - Recomendações da ANCP2006 Março. Available from: [http://www.apcp.com.pt/uploads/Recomendacoes\\_Organizacao\\_de\\_Servicos.pdf](http://www.apcp.com.pt/uploads/Recomendacoes_Organizacao_de_Servicos.pdf).
4. Programa Nacional de Cuidados Paliativos Portal da Saúde [16/05/2015]. Available from: <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/0C255EF1-E3AB-46CF-B79C-E9A210F60F6D/0/ProgramaNacionalCuidadosPaliativos.pdf>.
5. National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care. 2013.
6. Kinoshita HM, Isseki; Morita, Tatsuya; Miyashita, Mitsunori; Yamagishi, Akemi; Shirahige, Yutaka; Takebayashi, Toru; Yamaguchi, Takuhiro; Igarashi, Ayumi; Eguchi, Kenji. Place of Death and the Differences in Patient Quality of Death and Dying and Caregiver Burden. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2015 01-02-2015; 33:[357-63 pp.]. Available from: <http://jco.ascpubs.org.sci-hub.org/content/33/4/357>.
7. Robinson JG, Merry; Gardiner, Clare; Ingleton, Christine. A qualitative study exploring the benefits of hospital admissions from the perspectives of patients with palliative care needs. Palliative Medicine [Internet]. 2015; 29:[703-10 pp.]. Available from: <http://pmj.sagepub.com/content/29/8/703.full.pdf+html>.
8. Pringle JJ, Bridget; Buchanan, Deans. Dignity and patient-centred care for people with palliative care needs in the acute hospital setting: A systematic review. Palliative Medicine [Internet]. 2015; 29:[675-94 pp.]. Available from: <http://pmj.sagepub.com/content/29/8/675.full.pdf+html>.

- <sup>9</sup>. Collier AP, Jane; Iedema, Rick. The meaning of home at the end of life: A video-reflexive ethnography study. *Palliative Medicine* [Internet]. 2015; 29:[695-702 pp.]. Available from: <http://pmj.sagepub.com/content/29/8/695.full.pdf+html>.
- <sup>10</sup>. Paliativos APdC. História [cited 2015 19-08-2015]. Available from: <http://www.apcp.com.pt/aassociacao/historia.html>.
- <sup>11</sup>. Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos. Diretório de serviços de cuidados paliativos 2015 [updated 04-04-2015]. Available from: [http://www.apcp.com.pt/uploads/diretorio\\_apcp\\_2015\\_04\\_04.pdf](http://www.apcp.com.pt/uploads/diretorio_apcp_2015_04_04.pdf)
- <sup>12</sup>. Paliativos APdC. Listagem de todas as Equipas/Unidades que são do conhecimento da APCP 2015 [updated 23-07-2015/19-08-2015]. Available from: <http://www.apcp.com.pt/cuidadospaliativos/equipasdecuidadospaliativos.html>.
- <sup>13</sup>. O Grupo de Trabalho de Cuidados Paliativos. Proposta de revisão do programa nacional de cuidados paliativos (2008-2016). Diário da República: 2008.
- <sup>14</sup>. Capelas ML. Equipas de cuidados paliativos domiciliários: quantas e onde são necessárias em Portugal. *Cadernos de Saúde* [Internet]. 2010 31/05/15; 3:[21-6 pp.]. Available from: [http://www.apcp.com.pt/uploads/eq\\_cpdomicliarios\\_csaude\\_3\\_2.pdf](http://www.apcp.com.pt/uploads/eq_cpdomicliarios_csaude_3_2.pdf).

## caso clínico

### Fibrotecoma ovárico

#### *Ovarian fibrothecoma*

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Data de Submissão: 26 de novembro de 2013

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

#### Autores

Gonçalo Inocêncio<sup>1</sup>; António Braga<sup>1</sup>; Bruna Vieira<sup>1</sup>;  
José Romo<sup>2</sup>; João Casanova<sup>1</sup>

#### Filiação

<sup>1</sup> Centro Hospitalar do Porto – Maternidade Júlio  
Dinis, Serviço Ginecologia / Obstetrícia, Porto,  
Portugal

<sup>2</sup> Centro Hospitalar do Porto – Serviço de Anestesia,  
Porto, Portugal

#### Correspondência

Nome: Gonçalo Inocêncio

Morada: Rua Calouste Gulbenkian, n53, 5H5  
4050 – Porto Portugal

Telefone: +351 917107512

E-mail: dr.inocencio@gmail.com

#### Resumo

Descrevemos um caso clínico de um tumor ovárico raro. Mulher de 31 anos, nulípara, apresentava dor pélvica na fossa ilíaca direita/tumefacção na área anexial direita complexa de difícil caracterização quer ao exame físico, quer ao exame imagiológico (mioma subseroso?/ filiação com a trompa ou ovário direito?), com cerca de 8 cm de maior diâmetro. Foi proposto e aceite laparotomia exploradora que evidenciou: ovário direito macroscopicamente aumentado de tamanho, de consistência sólida, superfície bosselada e irregular. Útero, área anexial esquerda e restante cavidade pélvica sem alterações. Procedeu-se a anexectomia direita e lavado peritoneal. O exame anatomo-patológico revelou tratar-se de um tumor do estroma do ovário: fibrotecoma.

**Palavras chave:** Fibrotecoma, ovário, tumor benigno, tumor sólido.

#### Abstract

*We describe a case of a rare ovarian tumor. 31-year-old woman, nulliparous, presented with right pelvic pain / complex tumefaction in the right iliac fossa, difficult to characterize by physical and imagiological examination (subserous fibroid? Affiliation with the right tube or ovary?), with approximately 8 cm of greatest diameter. Exploratory laparotomy was proposed and accepted, revealing: right ovary macroscopically enlarged, with solid consistency and with bosselated and irregular surface. Uterus, left adnexal area and remaining pelvic cavity with normal appearance. Right adnexectomy and peritoneal lavage was performed. The anatomo-pathological examination revealed an ovarian stromal tumor: fibrothecoma.*

**Keywords:** Benign tumor, fibrothecoma, ovary, solid tumor.

#### Introdução

Os tumores do ovário podem ter origem em 3 componentes distintos: o epitélio de superfície e estroma subjacente; o estroma ovárico especializado que inclui os cordões sexuais e percursoros das células endócrinas; e as células germinativas.<sup>1</sup> Os tumores do estroma do ovário/cordões sexuais representam 8% de todos os tumores primários do ovário,<sup>2</sup> e segundo a Organização Mundial de Saúde podem ser classificados em:

- Tumores de células da granulosa/estroma, incluindo fibrotecomas
- Tumor de células de Sertoli/estroma
- Tumor dos cordões sexuais/estroma mistos ou de tipos celulares não classificados
- Tumores de células esteróides

Os tumores mais comuns dentro do subgrupo dos tumores do estroma do ovário/cordões sexuais, são os tecomas/fibromas.

A classificação fibrotecoma resulta da sobreposição morfológica significativa do fibroma e do tecomoma. Pode aparecer na mulher em idade jovem ou pós-menopausa. É um tumor de consistência sólida, com tamanho variável, desde pequenos a gigantes (pelo menos um caso descrito em que o tumor apresentava tamanho superior a 20cm).<sup>2</sup>

A imagem ecográfica pode assemelhar-se a um mioma ou, até mesmo, ser confundido com neoplasia maligna do ovário, especialmente se existir concomitantemente ascite e elevação do marcador CA 125.

É um tumor com pouco potencial maligno,<sup>3-4</sup> representando 3-4% de todos os tumores do ovário. São unilaterais em cerca de 90% dos casos.<sup>5</sup>

### Caso Clínico

Mulher nulípara, 31 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, controlada com antagonista dos receptores da angiotensina. Sem outros problemas de saúde. Antecedentes cirúrgicos inexistentes. Foi enviada à C. de Ginecologia por dor na região anexial direita, desde alguns meses, que cedia aos anti-inflamatórios, já com exame de imagem por tomografia axial computadorizada (TAC), realizada no exterior, há cerca de 1 mês, que revelou “estrutura anexial direita com cerca de 7,8x3,4cm, com densidade difícil de caracterizar/heterogénea, com aspecto evocador de piossalpinge, a requerer correlação clínica, embora diagnóstico diferencial com filiação ovárica não possa ser excluída (quisto hemorrágico? endometrioma?)”.

Marcadores tumorais (realizados no exterior) 15 dias antes da consulta de Ginecologia: CA 125 (14 U/mL), $\alpha$ -feto-proteína (2 ng/mL), CEA (<0.5ng/mL) e CA 19.9 (4.7U/mL), todos negativos.

Na Consulta de Ginecologia, a paciente apresentava ao exame físico abdómen mole e depressível, ligeiramente doloroso à palpação profunda na zona da fossa ilíaca direita. Vulva e vagina normal, sem corrimento sugestivo de infecção. Colo de aparência normal. Ao toque vaginal, útero móvel, região anexial esquerda aparentemente livre, mas na zona anexial direita era possível tocar tumefacção, de consistência dura, tamanho difícil de definir, móvel e ligeiramente dolorosa à mobilização.

Referia ter interlúnios regulares e cataménios de 3-4 dias.

Ecografia transvaginal revelou tumefacção anexial direita, heterogénea, de difícil caracterização (mioma subseroso? trompa? ovário?), com cerca de 8cm de maior diâmetro. Útero de tamanho e forma normal, anexo esquerdo de ecomorfologia aparentemente normal.

A paciente apresentava bom estado geral, apirética, analiticamente sem alterações.

Foi proposta para laparotomia exploradora com exérese da tumefacção descrita, que aceitou.

Durante a cirurgia, após a abertura do peritoneu, foi visualizada tumefacção sólida, de superfície externa bosselada, aparentemente

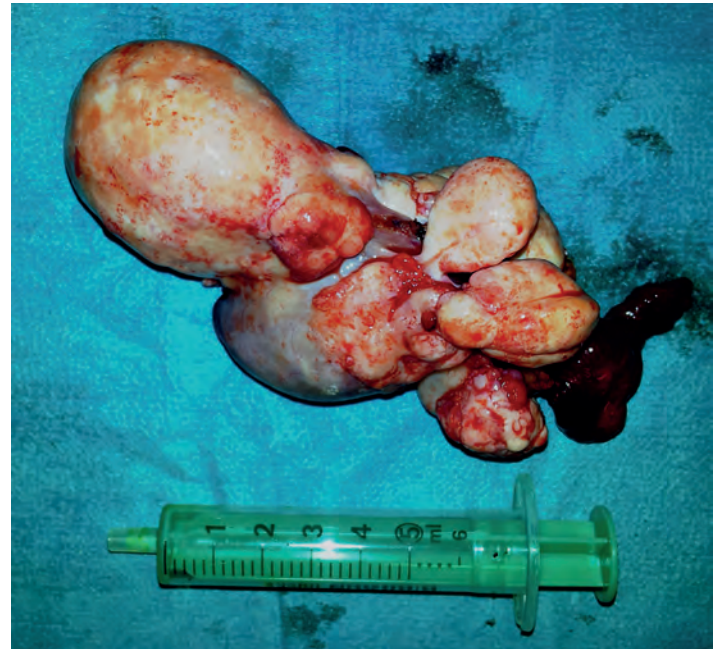


Figura 1: Aspecto macroscópico do anexo direito pós-operatório. O exame anato-patológico revelou fibrotecoma ovárico.

correspondente ao ovário direito (ver figura 1). Restante cavidade peritoneal, ansas intestinais, útero e anexo esquerdo sem alteração macroscópicas, nomeadamente não se visualizaram implantes em nenhum local. Realizou-se lavagem e envio de líquido peritoneal para exame anato-patológico, que revelou amostra abundante em células inflamatórias, mas negativo para células malignas. Procedeu-se a anexectomia direita, sem intercorrências. O exame anato-patológico revelou tratar-se de um fibrotecoma.

A paciente encontra-se bem e assintomática 6 meses após a cirurgia, sem sinais imagiológicos de recidiva da doença.

### Discussão

Fibrotecoma ocorre predominantemente na mulher em idade pós-menopausa.<sup>6</sup> Pode estar associado a síndrome de Meigs, caracterizado pela presença de hidrotórax, ascite e tumor do ovário.<sup>7</sup> Por vezes o marcador tumoral CA 125 pode encontrar-se elevado.<sup>8</sup> A apresentação clínica é variável, podendo as doentes apresentar uma tumefacção pélvica, metrorragia ou dor pélvica.<sup>9</sup> A torção do ovário ocorre em 8% das doentes.<sup>9</sup>

Quer a ecografia, quer a TAC ou ressonância magnética podem ajudar na deteção e caracterização de uma tumefacção anexial. No entanto não existe nenhum sinal ou imagem patognomónica que caracterize um fibrotecoma. Por outro lado, uma imagem anexial sólida de difícil caracterização será, até prova em contrário, para ser ressecada pois poderá tratar-se de uma neoplasia maligna. Só a histologia nos dará o diagnóstico final.

O tratamento, portanto, é cirúrgico com ressecção completa do tumor, associado, ou não, a histerectomia total e anexectomia, unilateral ou bilateral, tendo em conta a idade da paciente, seu desejo de procriação e a invasão local do tumor nas estruturas adjacentes.

Como o fibrotecoma é constituído parte por fibroma e outra parte por tecoma, e tendo em conta que o tecoma é um tumor que pode produzir estrogénio e portanto, pode ter associado até 20% dos casos, uma neoplasia síncrona do endométrio,<sup>10</sup> é muito importante a vigilância do endométrio. Apesar de no tecoma ser consensual a realização de biopsia do endométrio, no nosso caso, por se tratar de um fibrotecoma, e por não haver sinais de hiperestimulação do endométrio nomeadamente cataménio abundante ou espessamento endometrial, decidimos não haver motivo para realização de histeroscopia e/ou biopsia do endométrio, e portanto, preferimos manter vigilância clínica e imagiológica do endométrio da nossa paciente.

Em conclusão, nem todas as tumefacções anexiais sólidas, heterogéneas, de superfície irregular e bosselada são malignas. A ressecção cirúrgica completa do fibrotecoma é o tratamento de escolha e resolução, muito provavelmente, definitiva.

## Referências

1. Silva T, Guerra C. Tumores raros do ovário. In: Oliveira C, et al. Manual de Ginecologia. Lisboa: Permanyer Portugal, 2009: 413-441.
2. Cisneros F, León E, Sosa S, et al. Fibrotecoma gigante de ovario, en una paciente con útero bicorne. Acta Médica Grupo Ángeles 2010. Volumen 8, No. 4.
3. Elghorori MR, Al-Taher H, Redwood NF. Ovarian fibrothecoma: a benign neoplasm with potential adverse consequences. J Obstet Gynaecol 2003; 23:677.
4. Liu H, Hao SH, Li WM. Giant malignant ovarian fibrothecoma involved with retroperitoneal structures mimicking a retroperitoneal sarcoma. Arch Gynecol Obstet 2009; 279:763.
5. Salemis N, Panagiotopoulos N, Papamichail V, et al. Bilateral ovarian fibrothecoma. An uncommon cause of a large pelvic mass. Int J Surg Case Rep 2011; 2(3): 29–31.
6. Chechia A, Attia L, Temime RB, et al. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. Am J Obstet Gynecol 2008;199.
7. Takeshita T, Shima H, Oishi S, et al. Ovarian fibroma (fibrothecoma) with extensive cystic degeneration: unusual MR imaging findings in two cases. Radiat Med 2005;23:70–74.
8. Angeles RM, Salem FL, Sirota RL. A right ovarian mass in a 71-year-old woman with ascites and elevated CA 125 level. Fibrothecoma of the right ovary. Arch Pathol Lab Med 2005;129:701–702.
9. Bazot M, Ghossain MA, Buy JN, et al. Fibrothecomas of the ovary: CT and US findings. J Comput Assist Tomogr 1993;17:754–759.
10. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, et al. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. Radiographics 2004;24 Suppl 1 : S147-66.

**caso  
clínico****Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase em doentes oncológicos***Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in oncologic patients***Conflitos de Interesse**

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

Data de Submissão: 27 de junho de 2015

Data de Aceitação: 09 de dezembro de 2015

**Autores**

Nadine Saraiva<sup>1</sup>, Nuno Bonito<sup>2</sup>, Nuno Cunha<sup>3</sup>, Isabel Veiga<sup>4</sup>, Manuel R. Teixeira<sup>5</sup>, Frederico Valido<sup>6</sup>, Helena Gervásio<sup>7</sup>

**Filiação**

<sup>1</sup> Interna de Oncologia Médica no Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, EPE;

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Oncologia Médica no Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, EPE.

<sup>3</sup> Técnico Superior de Saúde no Serviço de Patologia Clínica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, EPE.

<sup>4</sup> Técnica Superior de Saúde no Serviço de Genética do Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, EPE.

<sup>5</sup> Director do Serviço de Genética do Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil, EPE.

<sup>6</sup> Director do Serviço de Patologia Clínica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, EPE.

<sup>7</sup> Directora do Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, EPE.

**Instituição**

Serviço de Oncologia Médica do IPO de Coimbra, Portugal.

**Correspondência**

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

**Resumo**

A dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a enzima limitadora de taxa no catabolismo do 5-fluorouracilo (5-FU), um antineoplásico da classe das fluoropirimidinas. A deficiência da DPD está associada com grande variabilidade fenotípica que pode variar desde a ausência de sintomas até à morte.

Cerca de 15% dos doentes oncológicos apresentam uma atividade diminuída da enzima. Considerando o uso comum do 5-FU no tratamento de doenças oncológicas, as toxicidades severas ao 5-FU e a alta prevalência de mutações, discute-se a viabilidade de avaliar a atividade da DPD antes de iniciar o tratamento com 5-FU.

Relatam-se dois casos de doentes com carcinoma gástrico e do reto, que desenvolveram síndrome palmo-plantar grau III e mucosite grau IV após tratamento com 5-FU. A pesquisa de mutações do gene *DPYD* detectou alterações em ambos os casos.

**Palavras chave:** 5-fluorouracilo, dihidropirimidina desidrogenase, cancro, toxicidade em mutações.

**Abstract**

*The dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is the rate limiting enzyme in the catabolism of 5-fluorouracil (5-FU), an antineoplastic analog of uracil. DPD deficiency is associated with great phenotypic variability, ranging from no symptoms to death.*

*About 15% of cancer patients have decreased activity of the enzyme. However, considering the common use of 5-FU in the treatment of oncological diseases, the severe toxicities related to 5-FU and the high prevalence of mutations, it is open for discussion the feasibility of tracking the activity of DPD before starting treatment with 5-FU.*

*We report two cases of patients with gastric and rectal carcinoma, respectively, who developed hand-foot syndrome and mucositis grade IV after treatment with 5-FU. Testing for *DPYD* mutations was positive in both cases.*

**Keywords:** 5-Fluorouracil, dihydropyrimidine dehydrogenase, cancer, toxicity, mutation.

**Introdução**

A dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a enzima inicial e limitadora da taxa do catabolismo do uracilo e da tiamina assim como do 5-fluorouracilo (5-FU), um antineoplásico da classe das fluoropirimidinas.<sup>1</sup> A enzima é responsável por 80-85% do catabolismo do 5-FU, 5-20% do fármaco é excretado de forma intacta na

urina e 1-3% integra o DNA, RNA e inibe a actividade da enzima timidilato sintetase, expressando desta forma a sua actividade anti-tumoral e os seus efeitos tóxicos sistémicos.<sup>1,2,3,5</sup> A deficiência da DPD está associada a grande variabilidade fenotípica que pode provocar desde ausência de sintomas até às convulsões e morte.<sup>1,2</sup> Este défice resulta numa depuração diminuída do citostático e consequentemente numa maior incidência de efeitos secundários.<sup>4</sup> Estudos recentes sugerem que algumas características dos doentes, tais como a idade e sexo, podem influenciar a depuração das fluoropirimidinas. Os doentes do sexo feminino são atingidos com mais frequência do que os homens e apresentam toxicidades de maior gravidade.<sup>2,3</sup> Na maioria dos casos, a toxicidade ao 5-FU traduz-se por estomatite, síndrome palmo-plantar, alopecia, rash cutâneo, mielossupressão, diarreia e alterações neurológicas em doentes com défice enzimático.<sup>1,2</sup>

A deficiência completa da DPD é rara na população em geral, estando presente em 3-5% da população caucasiana e 15-20% dos doentes oncológicos apresentam uma actividade diminuída desta enzima.<sup>1,2,6</sup> No entanto, estes números são contestados, uma vez que não existe consenso na definição de deficiência da DPD. Consequentemente, a incidência da deficiência desta enzima, relatada em vários estudos, está dependente do método utilizado para este fim.<sup>4</sup> Doentes com determinadas mutações da DPD apresentam um alto risco de toxicidade. Estes doentes devem ser sujeitos a uma vigilância apertada das toxicidades ao 5-FU ou ter indicação para substituição do tratamento com base em fluoropirimidinas por outro citostático.<sup>5</sup> Considerando o uso comum do 5-FU no tratamento de doentes oncológicos, as toxicidades severas observadas nos doentes com uma baixa actividade da DPD e a alta prevalência de mutações, discute-se a introdução de um rastreio por rotina da actividade da DPD antes de iniciar o tratamento com o citostático referido.<sup>6</sup>

## Caso Clínicos

O primeiro doente, do sexo feminino de 67 anos, Eastern Cooperative Oncology Group score/Performance Status (ECOG/PS) 0, que apresenta como antecedentes pessoais relevantes um carcinoma basocelular infrapalpebral esquerdo em vigilância e uma cirurgia vascular por insuficiência venosa dos membros inferiores. Nega medicação habitual, hábitos tabágicos e alcoólicos. A doente é observada em consulta de Oncologia Médica em Junho de 2009 por adenocarcinoma gástrico de estadio clínico cT2cN0cM0. Em Julho, é submetida a gastrectomia subtotal. O estudo anátomo-patológico revela um adenocarcinoma gástrico, tipo misto, do antro com metastização em 1 dos 16 gânglios excisados assim como envolvimento perineural, pT3pN1Mx. Assim, propõe-se à doente a realização de quimioterapia adjuvante com protocolo de Gramont em bólus e infusional (folinato de cálcio 400mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> em bolus e 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua de 46-48 horas) com periodicidade de 14 dias; a doente cumpriu 2

ciclos sem intercorrências. Posteriormente, inicia radioterapia e quimioterapia adjuvante concomitante com 5-FU infusional (5-FU 1400mg/m<sup>2</sup>) em perfusão semanal de 7 dias durante 5 semanas. A doente realiza a primeira semana de tratamento em Setembro de 2009 sem intercorrências, porém quando comparece à consulta de Oncologia Médica para a 2ª semana de tratamento, apresenta zonas de alopecia e eritema palmar de grau II. Decide-se dar continuidade ao tratamento com medicação de suporte. No entanto, na semana seguinte o tratamento é suspenso por toxicidade cutânea de grau IV, síndrome palmo-plantar grau III e alopecia total, associada a náuseas e vômitos e mucosite de grau III; com melhoria progressiva das queixas após suspensão da quimioterapia. Pelo quadro de toxicidade não expectável, decidiu-se pedir a pesquisa de mutações no gene *DPYD*, que detectou a mutação c.1905+1G>A no intrão 14 associada com um risco aumentado de desenvolver toxicidade ao tratamento com 5-FU. Esta mutação inviabiliza a continuidade de tratamento adjuvante, porém a doente mantém o esquema de radioterapia numa dose de 45Gy/25fr/5 semanas, que decorre sem intercorrências. Em Janeiro de 2010, a doente realiza uma TC toraco-abdomino-pélvica de reavaliação, assim com uma endoscopia digestiva alta, que não evidenciam alterações compatíveis com recidiva ou metastização. Os marcadores tumorais mantêm-se negativos. A doente não apresenta sequelas dos efeitos secundários ao tratamento com 5-FU e encontra-se em controlo clínico há 4 anos, sem evidência de doença.

O segundo doente, do sexo feminino de 58 anos, ECOG/PS 1, que apresenta como antecedentes pessoais relevantes, uma asma durante a infância, sem crises agudas há 23 anos, refluxo gastro-esofágico e ansiedade. Toma diariamente um inibidor da bomba de prótons, anti-depressivo e broncodilatador apenas em SOS. Refere hábitos tabágicos desde os 18 anos de idade de 40UMA, negando hábitos alcoólicos. A doente é observada em consulta de Oncologia Médica em Agosto de 2013 por um tumor do recto de estadio clínico cT4cN1cM0, diagnosticado após a realização de uma colonoscopia total que revelou lesão vegetante circunferencial entre os 2 e 3 cm da margem anal. As biópsias realizadas revelaram um adenocarcinoma invasivo ulcerado. Analiticamente evidencia-se uma anemia de grau IV e marcadores tumorais elevados CA19.9= 65.27 U/mL e CEA=137 ng/mL. A tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica revela uma volumosa neoplasia do recto baixo com extensão ao canal anal, sendo que a lesão se estende por crescimento transmural até à fascia meso-rectal, sem adenopatias ou metastização visíveis. A ressonância magnética (RMN) pélvica revela invasão do esfíncter interno, invasão da reflexão peritoneal e face posterior do colo/vagina. Propõe-se, então, à doente a realização de quimioterapia e radioterapia concomitante a título neoadjuvante com 5-FU infusional (5-FU 1400mg/m<sup>2</sup>) em perfusão semanal de 7 dias durante 5 semanas. A doente inicia o tratamento em Outubro de 2013 sem intercorrências, porém quando comparece à consulta, na semana seguinte, para dar continuidade ao tratamento, apresenta mucosite de grau II associada a odinofagia e disfagia, sem outras queixas ou alterações analíticas, pelo que se opta pelo reajuste da dose, com diminuição de 25% de 5-FU e tratamento de suporte. Por agravamento das queixas, com mucosite de grau III/IV que impos-

sibilita ingestão alimentar e diarreia de grau III, é suspensa a bomba infusora de 5-FU, e interna-se a doente por necessidade de alimentação parentérica. É pedida a pesquisa de mutações no gene *DPYD*, que revelou a presença da mutação c.1905+1G>A no intrão 14 associada a um risco aumentado de desenvolver toxicidade ao tratamento com 5-FU. Consequentemente, esta mutação inviabiliza a continuidade de tratamento adjuvante, porém a doente mantém o esquema de radioterapia numa dose de 43.2Gy/25fr/5semanas, que decorre sem intercorrências. Em janeiro de 2014, a doente realiza nova RMN pélvica de reavaliação, que verifica redução da massa neoplásica do recto traduzindo resposta ao tratamento neoadjuvante, contudo identifica-se invasão da gordura mesorectal, sem plano de clivagem com a fásia, sem adenopatias locoregionais visíveis; TC toraco-abdomino-pélvica sem evidência de lesões à distância e marcadores tumorais negativos. Neste momento a doente é proposta para cirurgia, porém é considerada irressecável. Face ao exposto e à inviabilidade de realização de quimioterapia e tratamento cirúrgico, a doente mantém-se em vigilância clínica há 10 meses, sem sinais de progressão de doença, nem sequelas dos efeitos secundários ao tratamento com 5-FU e RMN pélvica a evidenciar apenas fibrose.

## Discussão

Cinquenta anos após a descoberta do 5-FU as fluoropirimidinas continuam a ser essenciais na medicina oncológica actual. De facto, é um dos citostáticos mais prescritos e utilizado numa grande variedade de tumores.<sup>6</sup> A perda parcial ou completa da actividade da enzima DPD tem sido extensamente associada com alterações no gene *DPYD* que conferem toxicidade ao 5-FU.<sup>6</sup> A prevalência da deficiência da DPD na população caucasiana é de cerca de 3%, contudo, 15 a 20% dos doentes desenvolvem toxicidade severa com esta terapêutica, que pode determinar tanto o adiamento como a interrupção da quimioterapia e consequentemente a diminuição da taxa de cura.<sup>1,2,3,5,6</sup>

Mais de 80% do 5-FU administrado é degradado pela DPD a nível hepático.<sup>1,2,3,6</sup> A sua ausência ou diminuição da DPD leva ao desenvolvimento de toxicidade exacerbada ao 5-FU que pode provocar a morte do doente se não for diagnosticada atempadamente. Até à data, o rastreio de doentes para detectar a presença da deficiência de DPD antes de iniciar o tratamento com uma fluoropirimidina não é realizado rotineiramente.<sup>7</sup> Conforme já foi referido o 5-FU é um citostático amplamente utilizado no tratamento adjuvante de várias patologias oncológicas. Devido ao aumento da incidência de doentes oncológicos tratados com fluoropirimidinas, pode ser crucial testar a presença da deficiência da DPD antes de iniciar a quimioterapia com este tipo de citostáticos, de forma a prevenir a ocorrência de toxicidade. Várias abordagens têm sido utilizadas para detectar a deficiência DPD: genotipagem, radioimunoensaios e detecção dos níveis de uracilo e tiamina.<sup>1,7</sup> O estudo radioenzimático que mede directamente a actividade da DPD é o método

standard para a detecção de deficiência parcial da DPD e pode ser realizado, após colheita de sangue periférico, por análise de células mononucleares. A medição de uracilo pode ser realizada no ar expirado, soro e urina.<sup>1</sup> De facto, níveis elevados de uracilo e tiamina, substratos naturais da DPD, no plasma e na urina são indicativos de completa deficiência da DPD. Porém, este método não detecta a deficiência parcial da DPD que é mais prevalente na população. Os testes funcionais são muitas vezes morosos e dispendiosos e mostraram baixa correlação, sobretudo nos doentes com deficiência parcial. Além disso, os testes de sequenciação de DNA, por si só, não, permitem avaliar o impacto, em termos funcionais, da proteína resultante dos polimorfismos que detecta, sendo, por isso, necessário proceder à realização deste tipo de testes na proteína alterada, este facto limita a utilização da genotipagem. A medição plasmática da razão uracilo e hidrouracilo parece ser um método relativamente fiável com uma alta significância prognóstica de gravidade tóxica.<sup>1</sup> Apesar da sua grande sensibilidade, o tempo de espera e o trabalho laboratorial desencorajam o uso deste método rotineiramente antes do início do tratamento com 5-FU.

A determinação precoce do status da DPD nos doentes oncológicos permitiria a identificação das pessoas em risco de toxicidade grave e o ajuste das doses das fluoropirimidinas ou mesmo a selecção de outras alternativas de tratamento.<sup>7</sup> Contudo, apesar da existência de vários estudos que avaliam o status da DPD, ainda nenhum apresenta robustez para aplicação clínica de rotina. Assim, até à data, nenhum método de rastreio rotineiro está recomendado, e os testes comerciais são ainda muito dispendiosos. No entanto, nos doentes que apresentam toxicidade grave às fluoropirimidinas é fundamental avaliar a existência de alterações da DPD de forma a evitar os efeitos secundários referidos anteriormente.

## Referências

1. Papanastopoulos P, Stebbing J. Molecular Basis of 5-Fluorouracil-related Toxicity: Lessons from Clinical Practice. *Anticancer Res.* 2014; 34: 1531-1536.
2. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94(6):640-645.
3. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M. Role of Genetic and Nongenetic Factors for Fluorouracil Treatment-Related Severe Toxicity: A Prospective Clinical Trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2131-2138.
4. van Staveren MC, Guchelaar HJ, van Kuilenburg ABP, Gelderblom H, Maring JG. Evaluation of predictive tests for screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *The Pharmacogenomics Journal* 2013;13:389-395.

- <sup>5</sup> Saif MW. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene (DPYD) Polymorphism among Caucasian and non-Caucasian Patients with 5-FU- and Capecitabine-related Toxicity Using Full Sequencing of DPYD. *Cancer Genomics & Proteomics* 2013; 10: 89-92.
- <sup>6</sup> Law L, Rogers J, Eng C. Delayed Presentation of DPD Deficiency in Colorectal Cancer. *J Adv Pract Oncol* 2014;5(3):205–210.
- <sup>7</sup> Ezzeldin HH, Diasio RB. Predicting Fluorouracil Toxicity: Can We Finally Do It? *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2080-2082.
- <sup>8</sup> Wasif M, Syrigos K, Mehra R, Mattison L, Diasio RB. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency (Dpd) in GI Malignancies: Experience of 4-Years. *Pak J Med Sci Q.* 2007 ; 23(6): 832–839.
- <sup>9</sup> Latchman J, Guastella A, Tofthagen C. 5-Fluorouracil toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme: implications for practice. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18(5):581-585.
- <sup>10</sup> Cunha-Junior GF, De Marco L, Bastos-Rodrigues L, Bolina MB, Martins FL, Pianetti GA, Cesar IC, Coelho LG. (13)C-uracil breath test to predict 5-fluorouracil toxicity in gastrointestinal cancer patients. *013;72(6):1273-1282.*
- <sup>11</sup> Mani A, Noura M, Ahmed SB, Saguem S.. Detection of complete Dihydropyrimidine Dehydrogenase deficiency in a Tunisian family using a simple phenotypic test. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(4): 414–415.
- <sup>12</sup> Teh LK, Hamzah S, Hashim H, Bannur Z, Zakaria ZA, Hasbulani Z, Shia JK, Fijeraid H, Md Nor A, Zailani M, Ramasamy P, Ngow H, Sood S, Salleh MZ. Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients. *Ther Drug Monit.* 2013;35(5):624-30.

