

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

- **Artigo de revisão:**
Carcinoma gástrico: tratar antes de operar? Revisão da evidência atual
- **Artigo de investigação original:** Qualidade de vida e sobrecarga do cuidador informal principal do doente oncológico em diferentes fases de tratamento

CASOS CLÍNICOS:

- **Recidiva bioquímica de tumor de células germinativas do testículo - relato de dois casos clínicos e revisão da literatura**
- **Hipoparatiroidismo e hipertensão pulmonar como apresentação clínica de linfoma folicular**
- **Uso pediátrico de antraciclina e cardiotoxicidade: Revisão de novos métodos de rastreio e terapêutica a propósito de um caso clínico**

Índice

Editorial	3
Paulo Cortes e Noémia Afonso	
Conselho editorial	4
Artigo de revisão:	
■ Carcinoma gástrico: tratar antes de operar? Revisão da evidência atual	5
<i>Marta Vaz Batista, Ricardo Rocha, Gonçalo Atalaia, Carla Carneiro, Vitor Nunes, Teresa Fiuza</i>	
Artigo de investigação original:	
■ Qualidade de vida e sobrecarga do cuidador informal principal do doente oncológico em diferentes fases de tratamento	13
<i>Isália Miguel, João Freire, Manuel Luis Capelas</i>	
Casos clínicos:	
■ Recidiva bioquímica de tumor de células germinativas do testículo - relato de dois casos clínicos e revisão da literatura	21
<i>Ana Simas, Sérgio Azevedo, Joaquina Maurício</i>	
■ Hipoparatiroidismo e hipertensão pulmonar como apresentação clínica de linfoma folicular	24
<i>Sara Coelho, Helena Magalhães, Jorge Correia, Patrícia Lourenço, José Paulo Araújo, Paulo Bettencourt</i>	
■ Uso pediátrico de antraciclinas e cardiotoxicidade: Revisão de novos métodos de rastreio e terapêutica a propósito de um caso clínico	28
<i>João Rato, Mónica Rebelo, Agostinho Borges</i>	

ISSN 2182-8067

Direção**Presidente:** Dr. Paulo Cortes**Tesoureiro:** Dra. Paula Jacinto**Presidente-Eleito:** Dra. Margarida Damasceno**Vogal:** Dra. Joana Ribeiro**Vogal:** Dr. Nuno Bonito**Secretário:** Dra. Noémia Afonso**Vogal:** Dr. José Dinis**Assembleia Geral:****Presidente:** Dra. Ana Martins**Vogal:** Dra. Ana Raimundo**Vogal:** Dra. Cláudia Vieira**Conselho Fiscal:****Presidente:** Dra. Camila Coutinho**Vogal:** Prof. Dra. Isabel Fernandes**Vogal:** Dra. Isabel Pazos**Propriedade**

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra; Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165; E-mail: direccao@sponcologia.pt; Website: www.sponcologia.pt

Correspondência

Editores-Chefes da Revista Portuguesa de Oncologia - Voimarães Residence, Rua de S. Teotónio, Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra; Tel.: (+351) 239 702 200; M.: (+351) 969 220 165; E-mail: revistaspo@sponcologia.pt

Submissão de artigos

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

Edição, coordenação e produção

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

Regras editoriais

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

Os artigos podem ser redigidos em português ou em inglês.

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

Os artigos devem ser submetidos em formato digital na plataforma presente no site da SPO ou enviados para revistaspo@sponcologia.pt ou RSPO@springer.com, acompanhados por um formulário devidamente preenchido e assinado. Os autores podem solicitar o formulário utilizando o mesmo endereço eletrónico ou baixá-lo através do site web <https://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>.

Para a redação dos artigos os autores devem utilizar o programa Word para Windows (ou compatível), tipo de letra 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 de registo de alterações (*track changes*) do Word (ou compatível) **num prazo de 10 dias**.

Os textos devem ter a seguinte estrutura:

PÁGINA 1

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

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

PÁGINA 2

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

PÁGINA 3 E SEQUINTE

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

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

Editorial

Retomar, criar e elevar

A **Sociedade Portuguesa de Oncologia** tem como missão promover o desenvolvimento da oncologia em Portugal, em todas as suas vertentes. Engloba profissionais de diversas áreas da oncologia e apoia-os desde a formação inicial até à divulgação de novos conhecimentos, com um foco na formação contínua de elevada qualidade. Desde sempre, e cada vez com mais interesse e empenho, os profissionais que investigam ou tratam doenças oncológicas produzem uma actividade científica e criativa que é fundamental promover. Esta partilha de conhecimentos é o pilar do crescimento, não apenas de forma individual, mas também da globalidade da oncologia em Portugal, e é fundamental para a evolução e melhoria do conhecimento, da prática clínica e da investigação.

A **Revista Portuguesa de Oncologia** surgiu como um veículo de excelência, um fórum, para a divulgação de trabalhos originais, de revisão e de opinião, em todas as áreas da oncologia. Após um período de inactividade, assumimos, no início de 2019, o compromisso de retomar a publicação da revista de forma atempada com a contribuição e colaboração de todos, autores, editores, revisores e leitores. Neste ressurgimento é importante recordar que a revista é uma materialização de ideias, trabalhos e opiniões, para que se tornem visíveis a outros e tenham o impacto que justificam. Para isso é necessário criar artigos que sejam o reflexo da evidência científica que pretendemos partilhar. Em cada dia é necessário criar espaço na nossa ocupação profissional para desenvolver ideias e projectos que culminem numa publicação científica. Não há melhor forma de mantermos a motivação e continuarmos a crescer profissional e cientificamente. Não podemos deixar de sublinhar a necessidade de elevar a qualidade da investigação e da publicação. Só com exigência crescente podemos aspirar à melhoria constante e ao reconhecimento do nosso trabalho. Para elevar a revista e conduzi-la ao reconhecimento que ambicionamos e à sua indexação é necessário elevar a qualidade do que a constitui, o que será o espelho da evolução da oncologia em Portugal.

O passo que damos hoje ao retomarmos a publicação da **Revista Portuguesa de Oncologia** deve ser motivo de satisfação mas também de desassossego pelo trabalho exigente a que nos propomos, fortemente justificado e recompensado pelo orgulho de termos um projecto partilhado e acessível a todos!

Paulo Cortes e Noémia Afonso
Editores-chefes da Revista Portuguesa de Oncologia

Conselho editorial



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

Conselho Editorial

Editores-chefes

Paulo Cortes
Noémia Afonso

Editores Adjuntos

Ana Martins
Ana Cristina Raimundo
Camila Coutinho
Claudia Vieira
Gabriela Sousa
Helena Pereira
Ida Negreiros
Joaquim Abreu de Sousa
Paula Alves
Rui Medeiros
Saudade André

Editores

Ana Félix
Ana Luísa Catarino
Ana Luísa Teixeira
Ana Catarina Pereira
Ângelo Oliveira
António Moreira
Deolinda Pereira
Eduardo Neto
Fátima Cardoso
Filomena Pina
Gilberto Melo
Hélder Mansinho
Inês Vaz Luís
Isabel Fernandes
Jorge Guimarães

José Barbosa
Jose Dinis
José Luís Passos Coelho
Judy Paulo
Lúcio Santos
Luís Costa
María Clara Bicho
Maria Rita Dionisio
Margarida Damasceno
Miguel Abreu
Miguel Barbosa
Olga Sousa
Raquel Catarino
Ricardo Ribeiro
Rui Dinis
Víctor Farricha

Artigo de revisão

Autores:

Marta Vaz Batista
Ricardo Rocha
Gonçalo Atalaia
Carla Carneiro
Vitor Nunes
Teresa Fiuza

Afiliação:

Marta Vaz Batista
Interna de Oncologia Medica, Hospital Prof.
Doutor Fernando Fonseca

Ricardo Rocha
Interno de Cirurgia Geral, Hospital Prof. Doutor
Fernando Fonseca

Gonçalo Atalaia
Interno de Oncologia Medica, Hospital Prof.
Doutor Fernando Fonseca

Carla Carneiro
Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral,
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Vitor Nunes
Diretor de Serviço de Cirurgia Geral, Hospital
Prof. Doutor Fernando Fonseca

Teresa Fiuza
Diretora de Serviço de Oncologia Medica,
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Financiamento:

Sem necessidade de financiamento.

Conflitos de interesse:

Nenhum dos autores apresenta conflitos de interesse.

Autor para correspondência:

Marta Vaz Batista
Morada: Hospital Prof. Doutor Fernando
Fonseca IC19 – Venteira,
2720-276 Amadora
Email: martaflipavaz@gmail.com

Carcinoma gástrico: tratar antes de operar? Revisão da evidência atual

*Gastric Carcinoma: To treat before surgery?
Literature revision*

Resumo

O carcinoma gástrico é uma das neoplasias mais comuns no mundo. Para tumores ressecáveis, a abordagem cirúrgica é a única opção terapêutica potencialmente curativa. No entanto, muitos doentes irão apresentar recidiva da doença, localmente e/ou com metastização à distância. No sentido de melhorar o prognóstico dos doentes, tem havido crescente interesse na realização de terapêutica antineoplásica pré-cirúrgica. Será feita uma revisão da evidência que suporta a utilização de quimioterapia, radioterapia e quimioradioterapia, em contexto neoadjuvante.

Palavras-chave: carcinoma gástrico, neoadjuvância, quimioterapia, radioterapia

Abstract

Gastric carcinoma is one of the most common cancers worldwide. If the tumor is resectable, surgical approach is the only treatment which might have a curative intent. Even though, the majority of patients suitable for surgery will have recurrent disease, either as local recurrence or as distant metastasis. In order to improve the prognosis of these patients, there has been a crescent interest in the use of antineoplastic treatment before surgery. This article intends to review the evidence towards the use of chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy in the neoadjuvant setting.

Keywords: gastric carcinoma, neoadjuvant, chemotherapy, radiotherapy

Introdução

O cancro gástrico é a sexta neoplasia mais incidente na Europa¹ e a quarta causa mais frequente de morte por cancro no mundo. A distribuição geográfica é assimétrica, sendo que os países com maior incidência se localizam na Ásia, América do Sul e Europa de Leste. Os Estados Unidos e restantes países da Europa apresentam uma taxa de incidência mais baixa². Em Portugal, de acordo com dados da Direção Geral de Saúde, foi o quinto tumor mais incidente no ano de 2010³, sendo responsável por mais de 2000 óbitos por cada 100 000 habitantes.

O diagnóstico é feito por biópsia gástrica, obtida por endoscopia digestiva alta ou, mais raramente, biópsia cirúrgica. Após o diagnóstico, deve ser feito o Estadiamento do tumor, utilizando a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*⁴. A tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal possibilita a deteção de metastização à distância (M). No entanto, apresenta

menor acuidade para o estadiamento local. A ecografia endoscópica é mais sensível para a caracterização da profundidade e extensão parietal do tumor (T) e para a avaliação do envolvimento linfático regional (N). A TC pode, também, não detetar envolvimento peritoneal, pelo que poderá ainda ser considerada a realização de laparoscopia com lavado peritoneal, para a exclusão de carcinomatose peritoneal ou envolvimento do diafragma.

Em doentes com bom estado geral e doença localizada, a única terapêutica potencialmente curativa é a ressecção cirúrgica do tumor: gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia, idealmente D2. Na gastrectomia subtotal deve ser garantida uma distância mínima de 5 cm entre a margem proximal do tumor e a junção gastro-esofágica. Esta distância deve ser superior (8 cm) em tumores difusos. Se não se conseguir garantir esta margem cirúrgica, está indicada a gastrectomia total. A linfadenectomia D2 implica a remoção dos gânglios linfáticos perigástricos e ao longo do trajeto das artérias regionais⁵.

Apesar de o único tratamento potencialmente curativo para o cancro gástrico ser a cirurgia, sabe-se que a recorrência pós-cirúrgica é comum e contribui para a elevada taxa de mortalidade⁶ desta patologia. Daí surge a hipótese de realização de terapêutica complementar, quer antes, quer após a cirurgia. É denominada terapêutica neoadjuvante a quimioterapia e/ou radioterapia (ou outro tratamento dirigido ao tumor) administradas antes da terapêutica cirúrgica.

Importa perceber que doentes beneficiam deste “tratar antes de operar” e quais as abordagens que maior benefício poderão trazer. Este artigo pretende rever a evidência que suporta a utilização de neoadjuvância no carcinoma gástrico.

O papel da quimioterapia neoadjuvante

O substrato conceptual para realização de quimioterapia neoadjuvante consiste na redução do volume tumoral, aumento do número de ressecções cirúrgicas completas e no pressuposto de que poderá atuar a nível de micrometástases. Adicionalmente, permite avaliar a quimiossensibilidade do tumor⁷. No entanto, é frequentemente apontado que, quando a terapêutica neoadjuvante não é eficaz, poderá conduzir a um atraso na ressecção cirúrgica, possibilitando a progressão tumoral e eventualmente comprometendo a realização de uma cirurgia com intuito curativo. Outra das desvantagens será a possibilidade de agravar o estado geral do doente, dificultando as condições cirúrgicas⁵ e/ou a recuperação pós-operatória.

Os primeiros estudos de quimioterapia neoadjuvante em cancro gástrico remontam ao início dos anos 90⁸⁻⁹. Dois estudos de pequena dimensão, cada um com 25 doentes, mostraram a eficácia e segurança da utilização de quimioterapia em regime pré e pós-operatório⁸ e que a sua eficácia poderia ser avaliada com base em critérios histológicos⁹.

Em 1992 foi publicada uma comparação entre 2 esquemas de quimioterapia para cancro gástrico avançado: alta dose de metotrexato, alta dose fluorouracilo (FU) com doxorubicina e ácido folínico (FAMTX) vs. etoposido associado a doxorru-

bicina e cisplatina (EAP), concluindo-se que FAMTX era pelo menos tão ativo como EAP, sendo significativamente menos tóxico, principalmente a nível medular¹⁰. Tendo por base estas conclusões, o *Dutch Gastric Cancer Group* realizou, em 1999, um estudo de neoadjuvância randomizado que comparou 4 ciclos de quimioterapia com o esquema FAMTX seguido de cirurgia vs. apenas intervenção cirúrgica. Foram incluídos 27 doentes no braço de neoadjuvância e 29 doentes no de cirurgia sem terapêutica prévia¹¹. Contrariamente ao esperado, verificou-se maior taxa de ressecção cirúrgica R0 nos doentes que não realizaram quimioterapia pré-operatória. Este facto poderá indicar que este esquema não seria o mais ativo para utilizar em neoadjuvância. Deve, no entanto, fazer-se a ressalva que a maioria dos doentes incluídos no estudo realizou linfadenectomia D1, sendo que o *gold standard* atual consiste numa excisão mais extensa: a linfadenectomia D2. A avaliação a 5 anos deste mesmo grupo de doentes também não demonstrou benefício na utilização de FAMTX em regime de neoadjuvância, com mediana de sobrevivência de 18 meses neste grupo vs. 30 meses no grupo de cirurgia isolada¹².

O primeiro ensaio clínico randomizado a conferir vantagem na utilização de quimioterapia neoadjuvante foi publicado em 2006, “Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer” (MAGIC)¹³. Este estudo recrutou mais de 500 doentes, randomizados em dois braços: 1) 3 ciclos pré-operatórios e 3 ciclos pós-operatórios – ciclos de 3 semanas consistindo na combinação de epirrubina (50 mg/m²) bolus endovenoso a dia 1, cisplatina (60 mg/m²) intravenoso com hidratação a dia 1 e fluorouracilo (200 mg/m²) diariamente, em perfusão contínua durante 21 dias, seguidos de cirurgia ou 2) realização de cirurgia isolada. Não foi definida uma abordagem cirúrgica padronizada, sendo o tipo de cirurgia e a extensão da linfadenectomia decididas pela equipa cirúrgica, e tendo havido variabilidade considerável a este nível. Foi comprovado que, nos doentes submetidos ao programa de quimioterapia, os tumores ressecados eram de menores dimensões e de estágio menos avançado, sendo também demonstrada vantagem em termos de sobrevivência global (HR = 0,75 com intervalo de confiança (IC) de 95% [0,60-0,93]; $p = 0,009$) e sobrevivência livre de doença (HR = 0,66 com IC de 95% [0,58-0,81]; $p < 0,001$). A sobrevivência a 5 anos foi de 36% para o grupo que recebeu quimioterapia perioperatória e de 23% para o grupo apenas cirúrgico. Importa realçar que menos de metade dos doentes no braço de quimioadjuvância conseguiu cumprir os três ciclos pós-cirurgia, pelo que se poderá conjecturar que a magnitude de efeito desta abordagem se deva à terapêutica realizada antes da cirurgia. Ao analisar os resultados, deve ter-se em consideração que este estudo incluiu também doentes com neoplasia do esófago e da junção gastro-esofágica: em cada um dos grupos cerca de 74% dos doentes apresentam tumor gástrico, cerca de 14% tumor da porção inferior do esófago e aproximadamente 12% tumor da junção gastro-esofágica.

A publicação destes resultados positivos resultou numa alteração das normas de orientação clínica europeias e americanas, que passaram a contemplar a utilização deste esquema em

doentes com cancro gástrico localmente avançado ($\geq T2N0$ ou $TxNx$)^{14,15}.

Em 2010 foi publicado pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) o estudo 40954, em que foi avaliado o papel da quimioterapia pré-operatória no cancro gástrico. Este ensaio incluiu doentes com doença localmente avançada (apenas foram recrutados doentes com T3 ou T4). Os critérios de inclusão implicavam também realização de laparoscopia de estadiamento prévia, para despiste de carcinomatose peritoneal. Era preconizada a realização de linfadenectomia D2. Dos 144 doentes incluídos, metade recebeu 2 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, cisplatina e fluorouracilo (PF), e os restantes apenas tratamento cirúrgico. Importa realçar que 52,8% dos doentes ($n = 76$) tinham tumor do terço superior do estômago (cárdia e junção esófago-gástrica, Siewert II e III). 26,4% ($n = 38$) dos doentes tinham tumores do terço médio do estômago e 20,8% ($n = 30$) tumor do terço inferior do estômago. Este estudo fechou prematuramente, por problemas de recrutamento. No entanto, concluiu haver vantagem em termos de ressecção cirúrgica com margens livres de doença no grupo que realizou quimioterapia prévia (81,9% com neoadjuvância vs. 66,7% apenas com cirurgia, $p = 0,036$). Não demonstrou vantagem em termos de sobrevivência global ou progressão livre de doença¹⁶.

Também em 2010, um outro estudo europeu com cerca de 70 doentes comprovou a segurança da utilização de um esquema com docetaxel (cisplatina, fluorouracilo e docetaxel) em neoadjuvância para cancro gástrico¹⁷.

Em 2011 foram publicados os resultados do estudo francófono ACCORD 07, que incluiu 224 doentes com tumor ressecável do terço do inferior esófago, junção gastro-esofágica e estômago, alocados para um de dois braços: 113 doentes para quimioterapia perioperatória, com 2 ou 3 ciclos de PF seguidos de cirurgia e posteriormente mais 3 ou 4 ciclos (recomendados em caso de resposta a FP pre-operatório ou doença estável com N+) e os restantes (111) submetidos a cirurgia isolada. Era aconselhada a realização de linfadenectomia D2. Para além de vantagem em termos de taxa de ressecção curativa (84% vs. 73%; $p = 0,04$), foi demonstrado benefício em termos de sobrevivência global (taxa de sobrevivência a 5 anos de 38% vs. 24%; HR para morte = 0,69 com IC de 95% [0,50-0,95]; $p = 0,02$) e de sobrevivência livre de doença (34% vs. 19% também aos 5 anos; HR = 0,65 com IC de 95% [0,48-0,89]; $p = 0,003$). Foi reportada toxicidade grau 3 ou 4 em 38% dos doentes do grupo de quimioterapia perioperatória (maioritariamente neutropénia). De referir, também, que apenas 54 dos doentes propostos para quimioterapia perioperatória receberam a terapêutica pós-operatória¹⁸. Mais uma vez, e à semelhança do que se verificou no ensaio MAGIC o maior benefício parece ser obtido com a terapêutica prévia à cirurgia.

Meta-análises que avaliam quimioterapia neoadjuvante

Em 2010 foi publicada uma meta-análise de 14 ensaios clínicos, resultante da pesquisa nas bases de dados *Cochrane Library*

of Clinical Comparative Trials, MEDLINE, Embase, e *American Society of Clinical Oncology*, no período entre 1978 e 2010, referentes a doentes com cancro gástrico¹⁹. De salientar que o estudo MAGIC não foi incluído, uma vez que recrutou também doentes com tumores do terço inferior do esófago e junção esófago-gástrica. Foi concluído que a terapêutica neoadjuvante (independentemente dos agentes utilizados) pode melhorar significativamente a taxa de ressecção cirúrgica com margens livres (75,2 % vs. 66,9%, OR = 1,51 com IC de 95% [1,19-1,91]). Também se verificou uma maior percentagem de T0-T2 pós-neoadjuvância (49,9% vs. 37,5%), comprovando-se vantagem na redução do volume tumoral (OR = 1,71 com IC de 95% [1,26-2,33]). Na sobrevivência a 3 anos, parece ter havido um ligeiro benefício na utilização de terapêutica prévia à cirurgia (48,1% vs. 46,9%, OR = 1,27 com IC de 95% [1,04-1,55]). No mesmo período, a sobrevivência livre de progressão (apenas analisada em 3 dos estudos da meta-análise) foi maior no grupo de neoadjuvância (41,1% vs. 27,5%, OR = 1,85 com IC de 95% [1,39-2,46]).

Em 2012, foi estudada a eficácia dos regimes de neoadjuvância tendo por base 5-fluorouracilo como agente quimioterápico. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de doentes com cancro gástrico e da junção gastro-esofágica, nas bases de dados MEDLINE e PubMed e identificados 7 estudos, englobando um total de 1249 doentes. Os autores concluíram que a neoadjuvância, na população estudada, confere um aumento da sobrevivência global de 7,96% (OR = 1,40 com IC de 95% [1,11-1,76], $p = 0,005$), de sobrevivência livre de progressão de doença aos 3 anos (37,7% em doentes que realizaram neoadjuvância vs. 27,3% no grupo de controlo, OR = 1,62 com IC de 95% [1,21-2,15]; $p = 0,001$), diminuição do estágio tumoral (55,76% com neoadjuvância vs. 41,38% no grupo de controlo, OR = 1,77 com IC de 95% [1,27-2,49], $p = 0,0009$) e aumento da percentagem de ressecções R0 (75,11% vs. 68,56%, OR = 1,38 com IC de 95% [1,03-1,85], $p = 0,03$). O estudo concluiu, também, não haver diferenças significativas na mortalidade perioperatória (5,08% com neoadjuvância vs. 4,86% sem terapêutica citotóxica prévia, OR = 1,05 com IC de 95% [0,57-1,94], $p = 0,87$) e na taxa de complicações cirúrgicas (13,25% no grupo com terapêutica neoadjuvante vs. 9,66% no grupo controlo, OR = 1,40, com IC de 95% [0,91-2,14], $p = 0,12$)⁷.

Em 2013 foi publicada uma meta-análise de 6 artigos, obtidos por pesquisa de todos os ensaios clínicos randomizados desde 1975, nas bases de dados PubMed, EMBASE, *China Biological Medicine* e *China National Knowledge Infrastructure Whole Article*. Foram excluídas as publicações que incluíam tumores do esófago e/ou junção esófago-gástrica. Os resultados obtidos não demonstraram vantagem na utilização de quimioterapia neoadjuvante, em termos de sobrevivência global (OR = 1,16 com IC de 95% [0,85-1,58], $p = 0,36$), de ressecção R0 (OR = 1,25 com IC de 95% [0,75-2,09], $p = 0,39$), mas também não demonstraram diferença em termos de mortalidade perioperatória (OR = 3,6 com IC de 95% [0,59-22,45], $p = 0,17$) nem de complicações pós-operatórias (OR = 1,25 com IC de 95% [0,75-2,09], $p = 0,39$)²⁰.

Em 2014, uma outra meta-análise de 9 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a terapêutica neoadjuvante em adenocarcinoma gástrico, publicados entre 1995 e 2010, e encontrados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* e *Springer*, verificou tendência para aumento da taxa de mortalidade global no grupo que realizou apenas cirurgia vs. grupo que realizou quimioterapia neoadjuvante (46,03% vs. 40,61%, RR = 0,83 com IC de 95% [0,65-1,06], $p = 0,14$) e maior incidência de metastização linfática regional nos doentes submetidos a cirurgia sem neoadjuvância (25,68% vs. 16,95%, RR = 1,92 com IC de 95% [1,20-3,06], $p = 0,006$), sem contudo haver diferença significativa na sobrevivência a 3 anos (65,58% vs. 60,37%, RR = 1,18, IC de 95% [0,86-1,61], $p = 0,30$) e a 5 anos (58,61% vs. 55,41%, RR = 1,20, IC de 95% [0,93-1,56], $p = 0,17$)²¹.

O papel da radioterapia neoadjuvante

A irradiação prévia à cirurgia tem como principais vantagens teóricas uma maior tolerância do doente e maior facilidade na delimitação da área a irradiar. Poderá melhorar a taxa de ressecção com margens livres e contribuir para o *down staging* tumoral²².

A utilização de radioterapia neoadjuvante, em cancro gástrico foi avaliada num estudo realizado na China. Neste ensaio randomizado, que englobou 370 doentes, recrutados entre 1978 e 1989, 171 receberam radioterapia por acelerador linear, na dose total de 40 Gy, em frações de 2 Gy, durante 4 semanas, antes da cirurgia. 199 doentes realizaram apenas cirurgia. A taxa de sobrevivência a 5 anos foi de 30,10% nos pacientes que realizaram radioterapia vs. 19,75% no grupo que apenas fez cirurgia, sendo que, a 10 anos, a sobrevivência foi de 20,26% vs. 13,3%, respetivamente ($\chi^2 = 6,74$, $p = 0,0094$). A irradiação antes da cirurgia também contribuiu para aumento da taxa de ressecção R0 (89,5% vs. 79,4%, $p < 0,01$), para um menor estádio tumoral aquando da cirurgia (T2: 12,9% vs. 4,5%, $p < 0,01$ e T4: 40,3% vs. 51,3%, $p < 0,05$) e para uma menor taxa de envolvimento de gânglios linfáticos (64,3% vs. 84,9%, $p < 0,001$), pelo que se concluiu que a irradiação prévia poderá melhorar os resultados da cirurgia de cancro gástrico²³.

O papel da quimioradioterapia neoadjuvante

A combinação de quimioterapia com radioterapia tem tido resultados favoráveis em tumores sólidos. Esta estratégia também foi adoptada em neoadjuvância no cancro gástrico, com resultados favoráveis. A quimioterapia administrada poderá funcionar como radiosensibilizante, favorecendo o efeito da radiação por vários mecanismos: inibição da reparação de DNA (hidroxiureia, 5-fluorouracilo, cisplatina, irinotecano); bloqueio do ciclo celular em G2/M, fase de maior radiosensibilidade (taxanos); diminuição do limiar das células ao dano causado pela radiação (5-fluorouracilo, doxorubicina, paclitaxel) e indução da apoptose, melhorando o efeito da radiação (paclitaxel, gemcitabina)²⁴.

Num estudo publicado em 2004, 33 doentes com tumores gástricos (25 proximais e 8 distais) receberam dois ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracilo e cisplatina (PF) seguidos de 45 Gy de radiação com 5-fluorouracilo concomitante. Após este esquema, realizaram terapêutica cirúrgica. Foi identificada uma taxa de ressecção R0 de 70%, resposta patológica completa em 30% dos doentes e resposta patológica parcial em 24%. Os doentes foram, ainda re-estadiados antes da cirurgia, tendo-se verificado diminuição do estádio, quer em termos de volume em massa tumoral, quer do número de gânglios potencialmente envolvidos ($p < 0,01$). Também ficou estabelecido que os doentes que atingiam resposta patológica, completa ou parcial, apresentavam uma sobrevivência maior (63,9 meses vs. 12,6 meses; $p = 0,03$)²⁵.

Em 2005 foi publicado um estudo que utilizou quimioradioterapia com um taxano: 2 ciclos de indução com 5-fluorouracilo, paclitaxel e cisplatina seguidos de 45 Gy de radiação em concomitância com 5-fluorouracilo e paclitaxel. Foram recrutados 41 doentes, com tumores gástricos ou da junção gastro-esofágica. Em 78% dos doentes, foi realizada ressecção cirúrgica com margens negativas. Observou-se resposta patológica completa em 20% e resposta patológica parcial em 15%. Foi ainda verificado um melhor prognóstico em termos de sobrevivência sem doença e de sobrevivência global para os doentes com resposta patológica, completa ou parcial ($p = 0,006$) e para aqueles em que se obtém R0 ($p < 0,001$)²⁶.

O *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) também avaliou a resposta a quimioradioterapia, com 2 ciclos de PF seguidos de 45 Gy de radiação concomitante com 5-fluorouracilo e paclitaxel. Os 43 doentes incluídos tinham diagnóstico de cancro gástrico. Foi obtida uma ressecção cirúrgica R0 em 77% e resposta patológica completa em 26%. Foi também comprovado que, em um ano de seguimento, 82% dos doentes com resposta patológica completa estavam vivos vs. 69% dos doentes que não obtiveram resposta anatomo-patológica tão favorável²⁷. Foram também estudados outros agentes antineoplásicos – como o irinotecano – em concomitância com radioterapia, que acabaram por não revelar benefício²⁸.

Em 2015, um estudo asiático recrutou para quimioradioterapia doentes com cancro gástrico avançado (T3, T4 e/ou metastização ganglionar extensa) inicialmente não ressecável. O regime de quimioterapia para cada doente foi decidido pelo oncologista (a maioria dos esquemas à base de cisplatina), sendo que todos os doentes foram irradiados numa dose de 45 Gy. Dos 29 doentes, 6 tinham realizado quimioterapia de indução prévia. A taxa de resposta clínica, um mês após quimioradioterapia, foi de 44,8%. 69% ($n = 20$) dos doentes passaram a ter um tumor ressecável, sendo que 62,1% ($n = 18$) foram submetidos a gastrectomia com linfadenectomia D2. Em 94,4% dos doentes operados foram obtidas margens negativas. A sobrevivência global a um ano foi de 72,4% e a sobrevivência livre de progressão de 48,9%²⁹.

O estudo holandês CROSS, publicado em 2012, avaliou a utilização de quimioradioterapia em tumores ressecáveis do esófago e junção gastro-esofágica. Apesar de não ter incluído doentes com neoplasia gástrica, importa analisar os dados

relativos a tumores da junção gastro-esofágica. Dos 366 doentes avaliados, 88 (24%) apresentavam tumor da junção gastro-esofágica. Não é feita a subanálise desta população mas, ainda assim, é um ensaio prospetivo que engloba um número importante de doentes com tumor desta localização. Este estudo apresenta dois braços terapêuticos: cirurgia isolada ou com administração prévia de radioterapia (41,4 Gy em 23 frações, utilizando radioterapia tridimensional) concomitante com quimioterapia (carboplatina, AUC 2 mg/mL-min e paclitaxel 50 mg/m², administração semanal) Os doentes tratados com quimioradioterapia apresentaram maior taxa de ressecções R0 (92% vs. 69%, $p < 0,001$) e ganho em termos de sobrevivência global (49,4 meses vs. 24 meses, $p = 0,003$)³⁰. Na análise a 5 anos verificou-se uma mediana de sobrevivência global de 48,6 meses nos doentes que realizaram quimioradioterapia vs. 24 meses nos doentes que apenas realizaram cirurgia ($p = 0,003$). Esta vantagem foi maior para doentes com subtipo histológico escamoso (81,6 meses vs. 21,2 meses, $p = 0,008$), embora também tenha sido verificada nos doentes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma (43,2 meses vs. 27,1 meses, $p = 0,038$)³¹.

Meta-análises

The Cochrane Library publicou, em 2013, uma meta-análise que compara a utilização de neoadjuvância com quimioterapia e/ou quimioradioterapia com a abordagem cirúrgica em primeiro tempo, para adenocarcinomas ressecáveis do estômago, junção gastro-esofágica e terço inferior do esófago. Foram avaliados 14 ensaios clínicos controlados e aleatórios, num total de 2422 doentes. A quimioterapia perioperatória foi associada a um aumento da sobrevivência global (HR = 0,81 com IC de 95% [0,73-0,89], $p < 0,0001$), o que corresponde a um aumento da sobrevivência relativa de 19% e da sobrevivência absoluta de 9%, num período de 5 anos. Em análise de subgrupos, houve uma tendência para maior benefício em doentes com tumor da junção esofagogástrica (HR = 0,69, com IC de 95% [0,54-0,87]), comparativamente com tumores esofágicos (HR = 0,87, com IC de 95% [0,73-1,05]) e tumores gástricos (HR = 0,94, com IC de 95% [0,82-1,06]), ($p = 0,08$). Comprovou-se benefício quer na utilização de quimioterapia, quer na combinação com radioterapia, com maior magnitude de efeito com a utilização de quimioradioterapia vs. quimioterapia isolada. No entanto, importa realçar que os estudos de quimioradioterapia apenas englobaram doentes com tumores do esófago ou junção esofagogástrica. Assim sendo, deve ser-se cauteloso na extrapolação destes resultados para doentes com neoplasia gástrica. Também se comprovou que o estágio de ressecção cirúrgica é um forte preditor de sobrevivência global, tendo os doentes com ressecções incompletas, R1 ou R2, pior prognóstico que aqueles em que foi conseguida a realização de cirurgia com margens livres. Em análise de covariância, verifica-se, relativamente à idade dos doentes, que nos mais novos o efeito é mais pronunciado em termos de sobrevivência, e que parece diminuir ou desaparecer nos mais idosos. No entanto, apenas foram englobados na meta-análise 16 doentes com idade superior a 75 anos³².

Uma outra meta-análise, publicada em 2015, avaliou 14 ensaios clínicos controlados e aleatórios comparativos de quimioradioterapia ou quimioterapia neoadjuvantes vs. terapêutica apenas cirúrgica para tumores gástricos e/ou da junção gastro-esofágica. Foi demonstrado benefício em termos de sobrevivência global para quimioradioterapia pré-operatória (HR = 0,75 com IC 95% [0,65-0,86], $p < 0,001$) e para quimioterapia pré-operatória (HR = 0,83 com IC 95% [0,67-1,01], $p = 0,065$), comparativamente à abordagem exclusivamente cirúrgica. A comparação direta entre quimioradioterapia e quimioterapia preoperatórias demonstrou tendência favorável para quimioradioterapia (HR = 0,71 com IC de 95% [0,45-1,12], sem significância estatística ($p = 0,171$))³³.

Ensaio recente em neoadjuvância

No sentido de definir qual a estratégia de neoadjuvância mais benéfica no tratamento de doentes com tumor gástrico localmente avançado, importa analisar os dados preliminares de dois estudos recentes:

O estudo holandês CRITICS³⁴, em doentes com carcinoma gástrico localmente avançado, comparou a utilização de: 1) 3 ciclos de quimioterapia em pré e 3 ciclos em pós-operatório com epirrubicina, cisplatina e capecitabina (ECC) - braço de QT - com 2) a mesma quimioterapia antes da cirurgia e quimioradioterapia pós-operatória (45 Gy de radiação, em 25 frações de 1,8 Gy, 5 vezes por semana, concomitante com cisplatina e capecitabina) - braço de QRT. Era requerida linfadenectomia D2. Englobou 788 doentes, recrutados entre 2007 e 2015. 84% dos doentes cumpriram a terapêutica neoadjuvante, embora apenas 46% dos doentes alocados a QT e 55% dos recrutados para QRT tenham completado o esquema pós-operatório. Os resultados preliminares não demonstraram diferença em termos de sobrevivência global entre os dois grupos de investigação: sobrevivência a 5 anos de 41,3% no grupo de quimioterapia vs. 40,9% no grupo de quimioradioterapia ($p = 0,99$)³⁵.

O estudo internacional TOPGEAR é um estudo prospetivo em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção esófago-gástrica que iniciou recrutamento em 2012. Compara: 1) quimioterapia pré-operatória, 3 ciclos de ECF - braço de QT - com 2) quimioradioterapia pré-operatória, com 2 ciclos de ECF seguidos de radioterapia externa (45 Gy, em 25 frações) em concomitância com 5-fluorouracilo (200 mg/m²/dia, em perfusão contínua) ou capecitabina (625 mg/m², bid, oral) - braço de QRT. Ambos os grupos recebem, posteriormente, cirurgia com linfadenectomia, idealmente D2, seguida de mais três ciclos de ECF³⁶. A análise interina, após recrutamento dos primeiros 120 doentes, revelou que 93% dos doentes alocados ao braço de QT e 98% dos doentes alocados a QRT receberam todos os ciclos pré-operatórios, embora apenas 65% e 53%, respetivamente, tenham completado o tratamento pós-operatório. Não foram encontradas diferenças na percentagem de complicações cirúrgicas Grau 3 ou superior (22% para ambos os grupos). Também não se verificou diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos, G3 ou superiores, gastrointestinais (32% para QT e 30% para QRT) ou hematológicos

(50 vs. 52%, respetivamente). Estes dados preliminares confirmam a segurança da quimioradioterapia pré-operatória na maioria dos doentes, sem aumento significativo da toxicidade do tratamento ou da morbilidade cirúrgica³⁷.

Recentemente, foram conhecidos os resultados preliminares do ensaio FLOT4, que recrutou 714 doentes com tumor gástrico ou da junção gastro-esofágica para dois braços de quimioterapia perioperatória: 1) 3 ciclos pré e 3 ciclos pós-operatórios de epirubicina, cisplatina e 5-fluorouracilo (ou capecitabina) (ECF/ECX) ou 2) 4 ciclos pré e 4 ciclos pós-operatórios de docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina (FLOT). Em 157 doentes (amostra de fase II deste estudo), o esquema FLOT conseguiu maior taxa de resposta patológica completa (12,8% vs. 5,1% no esquema ECF/ECX) e de resposta patológica subtotal (16,7% vs. 10,1%)³⁸. Já foram também conhecidos os resultados em termos de sobrevivência livre de progressão (30 meses no regime em estudo vs. 18 meses no comparador) e de sobrevivência global (50 meses vs. 35 meses, HC 0,77)³⁹. Nesta população de 157 doentes, 43,3% tinham cancro gástrico e 56,1% da junção gastro-esofágica (os restantes 0,6% não avaliáveis).

Discussão

No cancro gástrico avançado não metastizado a terapêutica cirúrgica continua a ter um papel fulcral. Ao longo do tempo, o estabelecimento de uma técnica cirúrgica mais meticulosa, nomeadamente com a compreensão da importância da linfadenectomia D2, levou a uma melhoria do prognóstico destes doentes. A associação de terapêutica neoadjuvante tem também contribuído para a um aumento da sobrevivência global destes doentes.

Ao analisar os resultados dos estudos apresentados, deve ter-se em consideração que muitos englobam, para além de carcinoma gástrico, tumor da junção gastro-esofágica e/ou do esfôfago inferior, pelo que se deve ser cauteloso na extrapolação dos dados, principalmente para tumores gástricos mais distais, cujo comportamento biológico poderá diferir. Estudos adicionais poderão vir a responder a esta questão.

Analisando os dados publicados na literatura, também se compreende a importância de um correto estadiamento. Particularizando, por exemplo a omissão de laparoscopia exploradora para diagnóstico de metastização peritoneal e/ou envolvimento diafragmático, pode levar a que sejam selecionados para tratamento neoadjuvante doentes que já apresentem metastização sendo assim o benefício desta abordagem limitado.

Importa também refletir acerca da assimetria mundial que se verifica na incidência de cancro gástrico, pela sua repercussão direta na abordagem terapêutica. No Japão, onde existe uma elevada incidência de neoplasia do estômago, quer o rastreio populacional quer o rastreio oportunístico são recomendados⁴⁰. Como tal, e tendo em conta que a maioria dos tumores são diagnosticados em fases mais precoces, as orientações terapêuticas da *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) privilegiam a abordagem cirúrgica em primeiro tempo, mesmo na presença de tumor localmente avançado. A abordagem neoadjuvante com quimioterapia ou quimioradioterapia é considerada, nestas normas de orientação clínica, investigacional⁴¹.

Já nos Estados Unidos e na Europa, pela menor incidência deste tumor, não está preconizada a realização de rastreio universal. Assim, os tumores são frequentemente diagnosticados em fases mais avançadas. Nestas regiões, as normas de orientação dão mais ênfase à abordagem multimodal.

Nos Estados Unidos, as orientações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam, para tumores gástricos não metastizados, $\geq T2N0M0$ ou TxN+M0 (de acordo com a classificação TNM de tumores malignos de 2010⁴), potencialmente resecáveis, em doentes medicamente aptos, a realização de cirurgia, quimioterapia perioperatória (grau de evidência 1) ou quimioradioterapia pré-operatória (grau de evidência 2b). A quimioterapia perioperatória recomendada consiste em três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios de 5-fluorouracilo com cisplatina (grau de evidência 1), fluoropirimidina com oxaliplatina, epirubicina com cisplatina e 5-fluorouracilo (grau de evidência 2b) ou uma modificação destes esquemas (epirubicina com oxaliplatina e 5-fluorouracilo, epirubicina com cisplatina e capecitabina ou epirubicina com oxaliplatina e capecitabina). Para a quimioradioterapia os regimes recomendados consistem em paclitaxel com carboplatina (grau de evidência 1), 5-fluorouracilo com cisplatina (categoria 1), 5-fluorouracilo com oxaliplatina (categoria 1) ou paclitaxel com fluoropirimidina (categoria 2b). Nestes regimes o 5-fluorouracilo pode ser substituído por capecitabina⁴².

De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), doentes com adenocarcinoma gástrico que se enquadrem num estágio superior a T1NO, não metastizados, com possibilidade de serem submetidos a cirurgia, deverão ser preferencialmente tratados com quimioterapia perioperatória⁴³, podendo o *standard of care* ser a utilização de 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel, de acordo com os dados do ensaio FLOT³⁸. A quimioradioterapia pré-operatória não é considerada nas normas europeias.

À luz da evidência atual, consideramos que a multidisciplinaridade é essencial. Idealmente, os doentes deverão ser discutidos em reunião multidisciplinar, privilegiando a abordagem multimodal. Salvo existência de contra-indicação, doentes com doença localmente avançada deverão receber terapêutica neoadjuvante. À luz do conhecimento atual, e tendo em conta as normas de orientação clínicas europeias (que melhor plasmam a realidade portuguesa), esta deverá passar por quimioterapia, idealmente tripleto. O tratamento com quimioradioterapia deverá ser equacionado para tumores da junção gastro-esofágica, particularmente de subtipo escamoso, de acordo com o ensaio CROSS. A quimioradioterapia neoadjuvante em doentes com cancro gástrico carece de comprovação de benefício clínico em ensaio clínico controlado e aleatórios, não devendo constituir prática clínica regular atualmente.

Quanto a perspetivas futuras uma forma de melhorar os cuidados que prestamos aos doentes passará pela melhor seleção dos doentes que beneficiam de neoadjuvância. Esta poderá ser feita com base na investigação de biomarcadores preditivos de resposta, que permitam eventualmente identificar respondedores à terapêutica aplicada antes da cirurgia.

Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
2. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:633-649.
3. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, et al. Portugal: Doenças oncológicas em números – 2015, Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York: Springer 2010.
5. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy and perioperative therapies: two open issues in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3889-3904.
6. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4(8):498-505.
7. Ge L, Wang HJ, Zhanf GQ, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7384-7393.
8. Ajani JA, Ota MD, Jessup M, et al. Resectable gastric carcinoma: an evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer*. 1991;68:1501-1506.
9. Kiyabu M, Leichman L, Chandrasoma P. Effect of preoperative chemotherapy on gastric adenocarcinomas: a morphologic study of 25 cases. *Cancer*. 1992;70:2239-2245.
10. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):541-548.
11. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomized FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer*. 1999;35(4):558-562.
12. Hartgrink H, van de Velder CJH, Putter H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:643-649.
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
14. Ajani J, D'Amico T, Almhanna K, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer*, version 3. 2015.
15. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ETRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):vi57-vi63.
16. Schumacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European organization for research and treatment of cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-5218.
17. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):868-874.
18. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715-1721.
19. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5621-5628.
20. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J, Wang JP. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):777-782.
21. Xu AM, Huang L, Liu W, Gao S, Han WX, Wei ZJ. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2014;9(1):1-15.
22. Foo M, Crosby T, Rackley T, Leong T. Role of (chemo)-radiotherapy in resectable gastric cancer. *Clinical Oncol*. 2014;26:541-550.
23. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1998;42(5):929-934.
24. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4:498-505.
25. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;14: 2774-2780.
26. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol*. 2005;23:1237-1244.
27. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006;24:3953-3958.
28. Rivera F, Galán M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;75(5):1430-1436.
29. Kim MS, Lim JS, Hyung WJ, Lee YC, Rha SY, Keum KC, Koom WS. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in locally advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2711-2718.

- ³⁰ van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-2084.
- ³¹ Shapiro J, Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098.
- ³² Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. GE adenocarcinoma meta-analysis group. *The Cochrane Library* 2013; issue 5.
- ³³ Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *EJSO*. 2015;41:282-294.
- ³⁴ Dikken J, van Sandick J, Swellengrebel HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer*. 2011;11:329.
- ³⁵ Verheij M, Jansen EP, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 suppl):4000.
- ³⁶ Leong T, Smithers M, Michael M, et al. TOPGEAR: An international randomized phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr TPS4141).
- ³⁷ Leong T, Smithers M, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann of Surg Oncol*. 2017;24:2252-2258.
- ³⁸ Al-Batran SE, Homann N, Schmalemborg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl; abstr 4004).
- ³⁹ Al-Batran S-E, Pauligk C, Homann N, et al. LBA27_PR – Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: updated results from the multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *ESMO 2017 Congress; Madrid, Spain: 8–12 September*.
- ⁴⁰ Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *J Clin Oncol*. 2008;38(4):259-267.
- ⁴¹ Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20:1-19.
- ⁴² Ajani J, D'Amico T, Baggstrom M, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer, version 5.2017*.
- ⁴³ Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v38-v49.

Artigo de investigação original

Qualidade de vida e sobrecarga do cuidador informal principal do doente oncológico em diferentes fases de tratamento

Oncological patients main caregiver quality of life and burden in different treatment stages

Autores:

Isália Miguel, João Freire,
Manuel Luis Capelas

Afiliação:

Isália Miguel, João Freire
Serviço de Oncologia Médica, Instituto
Português de Oncologia de Lisboa Francisco
Gentil, EPE

Manuel Luis Capelas

Instituto de Ciências da Saúde – Lisboa,
Universidade Católica Portuguesa
CIIS-Centro de Investigação Interdisciplinar
em Saúde

Conflitos de interesse:

Sem conflitos de interesse.

Financiamento:

Não se aplica.

Autor para correspondência:

Isália Miguel
Morada: Serviço de Oncologia Médica
Instituto Português de Oncologia de Lisboa
Francisco Gentil, EPE
Rua Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa
Email: isaliamiguel@hotmail.com

Resumo

Objetivos: Avaliar a qualidade de vida (QdV), sobrecarga e *distress* de cuidadores em três fases do tratamento oncológico.

Métodos: Estudo analítico de 90 cuidadores de doentes em tratamento curativo, quimioterapia paliativa e sintomático. Questionários: Escala de Sobrecarga de Zarit, Escala de QdV do familiar/cuidador do doente oncológico e Termómetro do *distress*.

Resultados: Perfil de cuidador: mulher, a mediana de idades foi de 45,5 anos, cônjuge/filha. Maior sobrecarga e *distress*, e menos QdV no avanço das fases do tratamento. A sobrecarga foi moderada, a QdV inferior à reportada noutros estudos e o *distress* elevado, com uma forte contribuição dos problemas emocionais e problemas físicos nos cuidadores de doentes em tratamento sintomático.

Conclusões: A avaliação regular do cuidador deve ser inserida no plano terapêutico traçado para o doente desde o início do tratamento.

Palavras-chave: sobrecarga do cuidador, qualidade de vida, *distress*, cuidados paliativos

Summary

Aim: Evaluate the quality of life (QoL), burden and distress of cancer patients' caregivers in three stages of cancer treatment.

Methods: Analytical study of 90 caregivers of patients in curative treatment, palliative chemotherapy and symptomatic. Scales used: Zarit Burden Interview, Caregiver QoL Index – Cancer (CQOLC) Scale and Distress Thermometer.

Results: Caregiver profile: women, median age 45,5 years, spouse/daughter. Increase in burden and distress levels, and lower QoL as treatment progresses. Burden was moderate, QoL lower than reported in other studies and distress high, with a large component of emotional problems and physical problems in caregivers of patients in symptomatic treatment.

Conclusion: Regular assessment of caregiver should be included in the treatment plan of the patient since the beginning of treatment.

Keywords: caregiver burden, quality of life, distress, palliative care

Introdução

Em oncologia, a prática clínica centra a sua atenção no doente, cabendo ao cuidador uma posição mais marginal. Os cuidadores e familiares são percebidos como um recurso em benefício do doente, mas não como um alvo de atenção pelas equipas de profissionais de saúde¹.

A doença oncológica provoca alterações físicas e psicológicas associadas ao diagnóstico, tratamento e progressão da doença. Os cuidadores enfrentam múltiplos desafios, desde o medo do diagnóstico, lidar e dar suporte ao doente, tanto a nível emocional como físico, assim como gerirem as rotinas diárias². Estes desafios são constantes, fazem parte da vida do cuidador e evoluem à medida que existe progressão da doença.

Na doença oncológica, caracterizada atualmente por poucos internamentos e intervenções maioritariamente de forma ambulatória, o cuidado do doente passou das instituições de saúde para o domicílio. O cuidador responsabiliza-se pelas atividades básicas da vida diária do doente, gere a medicação e as deslocações, comunica com os profissionais de saúde que assistem o doente, e trata do suporte financeiro de forma direta ou indireta.

O género do doente, a convivência e o parentesco do cuidador são as variáveis mais importantes para prever que pessoas do núcleo familiar irão realizar esta função³.

Muito tem sido estudado em relação ao acompanhamento dos cuidadores na fase de cuidados paliativos do doente oncológico, mas também tem sido reconhecida a importância de fornecer este acompanhamento nas fases mais precoces da doença.

Nas últimas duas décadas tem-se verificado através de múltiplos estudos que os cuidadores do doente oncológico, integrados numa organização e dinâmica de família contemporânea, apresentam com frequência uma série de alterações tanto psicológicas como físicas⁴. Estas repercussões negativas a nível da saúde física e mental, mas também a nível da vida doméstica, das relações familiares e sociais, têm sido definidas como “sobrecarga”⁵.

A “sobrecarga” resulta numa dificuldade do cuidador em oferecer uma resposta adequada às múltiplas necessidades de quem cuida. Estas dificuldades podem, em muitas situações, levar à exaustão do prestador de cuidados, estando assim associada a uma deterioração da qualidade de vida e uma morbilidade superior do cuidador⁶.

A qualidade de vida é um conceito que abrange múltiplas dimensões, entre as quais se incluem tipicamente os domínios físico, psicológico, social, económico e espiritual⁷.

Pelo fato da qualidade de vida ter a propriedade de ser baseada na percepção pessoal, ser subjetiva e ser variável no tempo e dinâmica⁷, a sua análise ao longo do percurso da doença oncológica pode salientar resultados diferentes. Os cuidadores de doentes oncológicos têm uma qualidade de vida variável, e que se encontra afetada pela situação clínica do familiar, pelas espetativas do cuidador e pela sociedade onde se insere⁸.

O *distress* é uma experiência emocional desagradável e multifatorial de natureza psicológica, social e/ou espiritual que

pode interferir na capacidade em lidar com o cancro, os seus sintomas físicos e o seu tratamento^{9,10}. Quanto maior for a interferência no estilo de vida do cuidador, maior será o *distress* emocional percebido, o que poderá ter influência sobre os cuidados prestados ao doente. O *distress* estende-se através de um espetro contínuo de sintomas que vão desde os sentimentos normais de vulnerabilidade, medo e tristeza, até condições que se podem tornar patológicas e altamente incapacitantes.

O modelo atual de abordagem da doença oncológica em Portugal faz com que os aspetos psicossociais sejam em muitas ocasiões desvalorizados pela falta de tempo e treino dos profissionais. O objetivo geral desta investigação é avaliar a sobrecarga, a qualidade de vida e o *distress* do cuidador informal principal do doente oncológico em diferentes fases de tratamento: abordagem terapêutica com intenção curativa e abordagem terapêutica paliativa (quimioterapia paliativa e tratamento sintomático).

Métodos

Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo analítico, observacional, transversal.

Participantes

A população-alvo do estudo consistiu nos cuidadores informais principais de pacientes com doença oncológica com seguimento habitual no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE.

Foi seleccionada uma amostra incidental de 90 cuidadores. Foram considerados como cuidadores principais: a) o cuidador a nível físico e emocional, de uma forma não remunerada, e no âmbito doméstico¹¹; b) com idade superior a 18 anos; c) sem alterações cognitivas aparentes; d) sabe ler e escrever português.

Os doentes deviam cumprir os seguintes critérios: a) tempo de permanência no domicílio sem atividade laboral habitual superior a três semanas; b) neoplasia de colo do útero, reto e/ou cabeça e pescoço; c) encontrar-se numa de três fases de tratamento: 1) terapêutica com intenção curativa; 2) quimioterapia paliativa ou 3) tratamento apenas sintomático. As neoplasias seleccionadas para o estudo apresentam as fases de tratamento antes descritas de forma bem definida ao longo do percurso terapêutico.

Colheita de dados e instrumentos

A colheita de dados foi realizada pelo investigador junto do cuidador durante a sua permanência com o doente no centro hospitalar, após prévia autorização mediante consentimento informado.

Para a recolha da informação foi utilizado um questionário sócio-demográfico com dados referentes ao doente (sexo, idade, tipo de neoplasia, fase do tratamento) e ao cuidador (sexo, idade, relação com o doente, cohabituação com o doente,

estado laboral), e foram ainda aplicadas as versões portuguesas validadas de três instrumentos: Escala de Sobrecarga de Zarit¹², Escala de Qualidade de vida do familiar/cuidador do doente oncológico² e Termómetro do *distress*¹³.

Os dados recolhidos foram introduzidos em base de dados e trabalhados estatisticamente com o programa informático SPSS for Windows 17.0 (Chicago, IL).

Análise estatística

Algumas das escalas aplicadas utilizam variáveis ordinais que foram transformadas em contínuas para o seu processamento estatístico. Antes de se proceder à análise foi verificado o cumprimento dos critérios de normalidade e homogeneidade das variâncias. Os resultados das variáveis contínuas são apresentados mediante a média e desvio padrão, e nalguns casos foi apresentada a mediana (mínimo e máximo) para acrescentar informação sobre a tendência central e dispersão dos resultados. A comparação estatística entre os diferentes grupos foi realizada mediante o uso de testes paramétricos: *t-Student* na comparação entre grupos independentes não emparelhados, análise da variância (ANOVA) e correção *Post Hoc* de Bonferroni nas comparações entre múltiplos grupos.

Os resultados das variáveis categóricas foram apresentados através da frequência absoluta e relativa (percentagem). As comparações entre grupos foram realizadas mediante o teste de Fisher ou de *Chi-quadrado*.

Foi assumido um nível de significância de 5% para a consideração de diferenças estatisticamente significativas.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comité de Ética do IPOLFG, EPE.

Resultados

Características dos cuidadores e dos doentes

A amostra deste estudo era composta por 90 cuidadores, 30 em cada grupo de tratamento (curativo, quimioterapia paliativa e tratamento sintomático). Os dados principais dos cuidadores encontram-se na Tabela 1.

No que diz respeito ao sexo dos cuidadores, verificou-se uma maioria do sexo feminino (76,7%), com um aumento desta proporção ao longo dos três grupos terapêuticos. A mediana de idades foi de 45,5 anos (20-79 anos), e apresentou também um aumento gradual nos três grupos. Em 65,6% dos casos, o cuidador coabitava com o doente, sendo que a maioria era casado/união de fato (74,4%). Em 40% dos casos o cuidador era o cônjuge e segundo grupo mais representado foi o dos filhos/as do doente (37,8%).

A situação laboral dos cuidadores era descrita, em geral, como ativa em 55,6% dos casos, 23,3% eram aposentados e 18,9% encontravam-se no desemprego. Cerca de um terço detinham um curso superior (31,1%) e 22,2% finalizou o terceiro ciclo do ensino básico.

Os doentes oncológicos em tratamento eram em 53,3% dos casos do sexo masculino, sendo esta distribuição semelhante entre os três grupos de tratamento. Em termos de idade, a mediana foi de 62 anos e manteve-se semelhante entre os grupos.

Avaliação da sobrecarga

De 90 entrevistas efetuadas, o cuidador respondeu de forma completa a todos os itens da escala de Zarit em 79 ocasiões (87,8%).

A pontuação média da escala foi de $25,15 \pm 11,57$, e aumentou ao longo das três fases terapêuticas (21,14; 26,37 e 28,63, respetivamente), sem diferenças estatisticamente significativas (ANOVA; $p = 0,054$) (Tabela 2).

Em termos de descrição da sobrecarga do cuidador principal, foi classificada a pontuação obtida em níveis de sobrecarga (Gráfico 1). Dos resultados salienta-se que mais de metade dos cuidadores (59,5%) apresentava sobrecarga moderada (21-40 pontos). Não houve casos de sobrecarga severa nesta amostra.

Analisada a sobrecarga moderada e moderada a severa em conjunto, esta verifica-se em 68,4% dos cuidadores, existindo diferença entre a proporção verificada entre o tratamento curativo e quimioterapia paliativa (60,7% e 66,7%, respetivamente), em contraposição com cerca de 79,1% no tratamento sintomático ($p = 0,352$) (Tabela 2).

Avaliação da qualidade de vida

Em 65 de 90 entrevistas (72,2%) o cuidador respondeu a todos os itens da escala de Qualidade de vida do familiar/cuidador do doente oncológico.

A pontuação média da escala foi de $64,83 \pm 15,83$. A análise entre subgrupos mediante a análise de variâncias (ANOVA) não revelou existir diferenças significativas ($p = 0,204$).

A pontuação obtida nesta escala resulta da soma de itens repartidos em quatro dimensões (Tabela 3). A análise comparativa das médias em cada dimensão entre os três grupos, revelou diferenças significativas apenas nos itens relacionados com a dimensão Sobrecarga emocional (ANOVA, $p = 0,029$).

Avaliação do *distress*

O Termómetro do *distress* foi respondido em 82 ocasiões (91,1%). A pontuação média nesta medida foi de $7,01 \pm 2,28$. A análise entre subgrupos mediante a análise de variâncias (ANOVA) revelou existir diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Do questionário de sintomas anexo ao Termómetro do *distress*, salienta-se que os principais itens reportados foram no domínio emocional: “*preocupação*” – 93,3%, “*nervosismo/ansiedade*” – 84,4% e “*tristeza*” – 78,9%; no domínio dos problemas físicos o mais frequentemente reportado foi “*cansaço/fadiga*” em 75,6%, sem diferenças entre os grupos. A análise comparativa

Tabela 1. Características principais dos cuidadores.

	TOTAL		Tratamento curativo		QT paliativa		Tratamento sintomático	
	n	%	n	%	n	%	n	%
N.º	90		30		30		30	
Sexo								
- masculino	21	23,3	10	33,3	7	23,3	4	13,3
- feminino	69	76,7	20	66,7	23	76,7	26	86,7
Idade								
- mediana (anos)	45,5	43	47,5	48,5	0,998	0,996	1,000	
- min / max (anos)	20-79	22-70	22-75	20-79	0,140			
Estado civil								
- solteiro/a	17	18,9	9	30,0	2	6,7	6	20,0
- casado/a – união de fato	67	74,4	21	70,0	24	80,0	22	73,3
- viúvo/a	2	2,2	0	0,0	0	0,0	2	6,7
- divorciado/a – separado/a	4	4,4	0	0,0	4	13,3	0	0,0
Relação com o doente								
- cônjuge	36	40,0	14	46,7	11	36,7	11	36,7
- filho/a	34	37,8	15	50,0	9	30,0	10	33,3
- irmão/irmã	9	10,0	0	0,0	4	13,3	5	16,7
- pai/mãe	5	5,6	0	0,0	2	6,7	3	10,0
- outro familiar	6	6,7	1	3,3	4	13,3	1	3,3
Coabitante com o doente	59	65,6	21	70,0	20	66,7	18	60,0
Situação laboral								
- ativo/a	50	55,6	17	56,7	20	66,7	13	43,3
- aposentado/a	21	23,3	6	20,0	7	23,3	8	26,7
- desempregado/a	17	18,9	7	23,3	3	10,0	7	23,3
- nunca trabalhou	2	2,2	0	0,0	0	0,0	2	6,7
Habilitações literárias								
- sabe ler e escrever	3	3,3	2	6,7	1	3,3	0	0,0
- 1.º ciclo de ensino básico	15	16,7	7	23,3	2	6,7	6	20,0
- 2.º ciclo de ensino básico	7	7,8	1	3,3	2	6,7	4	13,3
- 3.º ciclo de ensino básico	20	22,2	3	10,0	7	23,3	10	33,3
- ensino secundário	17	18,9	6	20,0	8	26,7	3	10,0
- curso superior	28	31,1	11	36,7	10	33,3	7	23,3

Abreviaturas: QT - quimioterapia

Tabela 2. Pontuação média da Escala de sobrecarga de Zarit por grupos de tratamento.

	TOTAL	Tratamento curativo	QT paliativa	Tratamento sintomático	P (ANOVA)
Média ± DP	25,15 ± 11,57	21,14 ± 10,28	26,37 ± 13,18	28,63 ± 10,03	0,054
Mediana (min-max)	27 (2-53)	23 (4-47)	27 (2-53)	29,5 (6-44)	

Abreviaturas: QT - quimioterapia

Tabela 3. Pontuação média da Escala de Qualidade de vida do familiar/cuidador do doente oncológico e das suas dimensões por grupos de tratamento.

	TOTAL	Tratamento curativo	QT paliativa	Tratamento sintomático	P (ANOVA)
TOTAL					
Média ± DP	64,83 ± 15,83	67,35 ± 13,7	67,91 ± 18,29	58,55 ± 14,05	0,204
Mediana (min-max)	62 (33-115)	62 (47-94)	66,5 (33-115)	52 (40-94)	
DIMENSÕES (média±DP)					
Sobrecarga emocional	17,72 ± 8,74	19,48 ± 7,11	19,77 ± 9,46	13,45 ± 7,4	0,029
Perturbações ligadas ao cuidado	16,75 ± 5,93	16,57 ± 5,92	18,05 ± 6,00	15,55 ± 5,86	0,394
Implicações pessoais do cuidado	9,94 ± 3,29	10,48 ± 2,98	10,45 ± 3,38	8,75 ± 3,39	0,153
Adaptação positiva	20,42 ± 4,48	20,83 ± 4,46	19,37 ± 5,30	20,80 ± 3,55	0,612

Abreviaturas: QT - quimioterapia

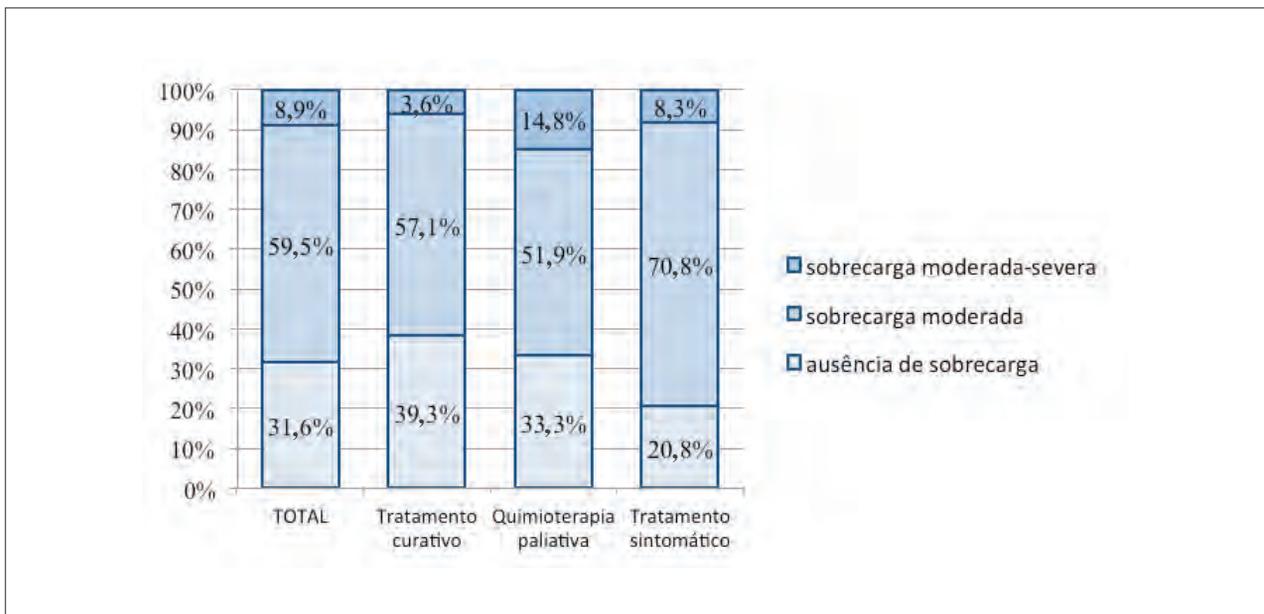


Gráfico 1. Nível de sobrecarga por grupos de tratamento.

Tabela 4. Pontuação média do Termómetro do *distress* por grupos de tratamento.

	TOTAL	Tratamento curativo	QT paliativa	Tratamento sintomático	P (ANOVA)
Média±DP	7,01 ± 2,28	6,07 ± 2,34	6,46 ± 2,39	8,38 ± 1,37	< 0,001
Mediana (min-max)	7 (0-10)	6 (0-10)	7 (0-10)	8 (5-10)	

Abreviaturas: QT - quimioterapia

da frequência de respostas afirmativas entre o grupo de tratamento curativo vs QT paliativa vs tratamento sintomático revelou existirem diferenças significativas na frequência de resposta afirmativa no item “*depressão*” (21,4%, 20% e 44,8% respectivamente; $p = 0,008$).

Discussão

Na atualidade, em cada dia aumenta o número de doentes com doença oncológica, sendo esta uma patologia crónica e progressiva, em que a população afetada vai perdendo

independência, tendo cada vez maior necessidade de ser cuidada¹⁴. O cuidador principal do doente oncológico é muitas vezes submetido a uma situação desgastante para ele, tanto física como emocionalmente, para a qual é difícil obter apoio por equipas de profissionais.

Numa revisão sobre a sobrecarga do cuidador do doente oncológico, Barrón e Alvarado (2009) afirmam que o perfil de cuidador principal é o de uma mulher, casada, com uma idade média de 56 a 67 anos, cujo parentesco com o doente é frequentemente de cônjuge ou filho/a¹⁴. Na nossa amostra, equilibrada do ponto de vista do sexo e idade dos doentes nos vários grupos terapêuticos, verificámos uma maioria de cuidadores do sexo feminino (76,7%), com uma tendência para o aumento desta proporção ao longo dos três grupos terapêuticos, o que vai ao encontro de dados de outros estudos nacionais (63-81,7% de cuidadoras)^{2,12}. A sociedade portuguesa, tal como se pode comprovar com estes resultados, é ainda de tendência matriarca, em que a mulher, seja esposa ou filha, assume o papel de cuidador principal do doente, estando este fato patente no aumento gradual de mulheres que assumem o papel de cuidador ao longo da progressão da doença.

No que diz respeito à idade dos cuidadores, a mediana na nossa amostra foi inferior (45,5 anos) à apresentada noutros estudos nacionais e internacionais^{2,11,15}, o que se poderá justificar pela elevada proporção de filhos cuidadores em relação aos cônjuges presente no nosso estudo (37,8% e 40%, respetivamente) e superior à que se encontra nos estudos citados anteriormente.

Os cuidadores têm um nível de habilitações literárias bastante elevado, o que nos leva a concluir que são as pessoas mais diferenciadas que assumem o papel de cuidador principal, talvez porque são suficientemente capazes de perceber a importância de assumir este papel tão determinante na vida dos doentes oncológicos. No que diz respeito à situação laboral, verificámos que mais de metade dos cuidadores encontrava-se numa situação laboral ativa previamente a assumir o papel de cuidador, o que poderá implicar um maior disrupção pessoal e familiar associada ao cuidar.

No que diz respeito às escalas aplicadas, não podemos deixar de salientar que em alguns casos estas não foram preenchidas na sua totalidade, o que poderá traduzir desinteresse pelo cuidador ou algum problema na percepção dos itens expostos.

A pontuação média obtida na escala de Zarit (25,15 pontos) situa a maioria dos nossos cuidadores na categoria de sobrecarga moderada. Salientamos ainda não ter obtido nenhuma pontuação que se situe na categoria de sobrecarga severa, ainda que a amostra tenha incluído 30 doentes em tratamento apenas sintomático da sua neoplasia. O nível de sobrecarga obtido é inferior mas comparável com o de outros estudos realizados apenas em doentes em cuidados paliativos: Ferreira (2010) descreve pontuação média de 37,26 numa amostra de cuidadores de doentes paliativos no domicílio em Portugal¹²; Grunfeld (2004) descreve pontuações de 19,4 e 26,2 no início da fase paliativa e terminal, respetivamente, em cuidadores de mulheres com cancro da mama no Canadá¹⁶. Neste sentido, as diferenças nos sistemas de saúde e de apoio ao cuidador, assim como o fato de se tratar de um estudo em ambulatório e outro

a nível hospitalar podem justificar as diferenças existentes no nível de sobrecarga.

Ao longo das fases de tratamento verificou-se um aumento na pontuação média da escala (21,14 na fase de tratamento com intenção curativa até 28,63 no tratamento sintomático), mas manteve-se sempre dentro da categoria de sobrecarga moderada. No entanto, verifica-se um incremento substancial do grupo com sobrecarga moderada entre os cuidadores de doentes em tratamento sintomático, em comparação com os restantes grupos. Estes resultados podem ser explicados pelo fato do doente em tratamento sintomático, que apresenta uma deterioração do estado geral devido à progressão da doença, precisar de maiores atenções nas suas atividades básicas diárias, um maior esforço físico por parte do cuidador e uma maior dedicação horária, o que interfere com as expectativas do cuidador e pode criar uma sensação profunda de dependência. Do mesmo modo, por se tratar de uma fase em que há uma maior duração e evolução da doença, pode coexistir uma maior frustração, uma menor capacidade para a partilha de sentimentos e emoções.

A avaliação da qualidade de vida permitiu obter uma pontuação média geral de 64,83. No grupo de cuidadores de doentes em tratamento com intenção curativa a média foi de 67,35 pontos, sendo este valor inferior ao obtido noutros estudos que utilizaram o mesmo instrumento de avaliação, seja a nível nacional em doentes no início do tratamento e nos primeiros 3 meses após o diagnóstico² ou internacional¹⁷. Não verificámos diferenças significativas entre os três grupos de tratamento, apesar de existir uma diminuição na média da pontuação entre os grupos em tratamento curativo e QT paliativa vs tratamento sintomático. A qualidade de vida do cuidador encontra-se influenciada por aspetos ligados ao tratamento do doente, sendo descritos níveis de qualidade de vida superiores nos cuidadores de doentes em estadios precoces de doença ou em tratamento curativo^{8,18}. No nosso estudo, pelo contrário, não verificámos uma diminuição significativa da qualidade de vida entre as fases, o que foi descrito também noutro estudo¹⁹.

Da análise por dimensões da escala salientamos que verificámos apenas diferenças nos itens ligados à sobrecarga emocional entre os três grupos de tratamento. Por outro lado, não verificámos um aumento da adaptação positiva ao longo da progressão da doença, ao contrário do que seria expectável pela aquisição de mecanismos de *coping* e experiências positivas durante o processo de cuidar.

O Termómetro do *distress* é um instrumento de rápida avaliação e que permite realizar um *screening* do *distress* emocional, ansiedade e depressão do cuidador do doente oncológico. Internacionalmente, define-se um valor igual ou superior a quatro como tributário de uma avaliação mais aprofundada^{20,21}, sendo que este valor foi obtido em cerca de 84,4% dos cuidadores da nossa amostra o que reflete um nível de *distress* elevado. Na comparação por grupos de tratamento vemos ainda que este nível é significativamente superior nos cuidadores de doentes em fase de tratamento sintomático em que todos os cuidadores tinham um valor superior a quatro. O incremento da sensação de *distress* encontra-se ligado

à trajetória da doença²², e isso refletiu-se principalmente na fase de tratamento sintomático na nossa amostra. A fase terminal do doente encontra-se associada, como já observámos neste estudo, a uma maior sobrecarga, sendo este um fator associado à presença de maior ansiedade e depressão no cuidador¹⁶. Ainda, a diminuição na qualidade de vida (principalmente a nível emocional) é um fator que se correlacionou com o aumento do *distress*. Por outro lado, o *distress* do cuidador encontra-se ligado ao *distress* do doente²³, pelo que níveis elevados de *distress* na nossa amostra podem relacionar-se também com a situação dos doentes, o que não foi avaliado.

Do inventário de problemas anexo ao Termómetro do *distress* salientamos que as principais preocupações em todos os grupos foram aspetos relacionados com problemas emocionais, na linha do já observado nos resultados da escala de Qualidade de vida em que os itens de sobrecarga emocional contribuíram fortemente para a pontuação. Foram maioritários os sentimentos de “preocupação”, “nervosismo/ansiedade”, “tristeza” e “medos/receios”. Por outro lado, observou-se um incremento significativo do número de respostas afirmativas perante a “depressão” no grupo de tratamento sintomático, o que poderá refletir a necessidade de incluir o apoio no âmbito da saúde mental no acompanhamento destes cuidadores.

O grupo de cuidadores de doentes em tratamento sintomático tinha níveis de *distress* mais elevados, e isso pode relacionar-se com uma maior presença de sintomas somáticos. Sabe-se ainda que os cuidadores de doentes oncológicos tendem a priorizar as necessidades do familiar sobre as próprias, o que os pode levar a descuidar o seu estado de saúde e que se relaciona com o aparecimento de sintomas como distúrbios do sono ou fadiga, que pioram ao longo do deterioramento do estado clínico do doente^{24,25}.

Conclusões

Verificou-se que ao longo da progressão da doença houve um aumento dos níveis de sobrecarga e de *distress*, assim como uma diminuição na qualidade de vida dos cuidadores, o que parece estar de acordo com a literatura^{1,8}.

A sobrecarga foi, em geral, moderada e aumentou substancialmente no tratamento paliativo, provavelmente ligados a uma maior sensação de dependência do doente e à de perda de controlo do cuidador perante o deterioramento da situação clínica do familiar. Os valores de qualidade de vida foram inferiores aos apresentados noutros estudos^{2,18}, mas apesar de diminuir ao longo da progressão não apresentou diferenças significativas. Os itens ligados à sobrecarga emocional apresentaram variação nas diferentes fases, com um aumento da sua importância principalmente na fase de tratamento sintomático. Os cuidadores entrevistados apresentaram, na sua maioria, um nível de *distress* elevado.

As consequências negativas associadas ao cuidar que se evidenciaram neste estudo têm com certeza implicações no bem-estar do doente. Parece evidente que se a pessoa que cuida não tem saúde física e emocional não poderá dar o apoio necessário ao seu familiar.

O cuidador principal do doente oncológico é cada vez mais uma peça fundamental da equipa responsável pelo bem-estar do doente, pelo que a avaliação do impacto das diferentes fases do tratamento oncológico na vida do cuidador é importante dentro do plano terapêutico de qualquer doente oncológico. Desta forma, parece sensato incluir instrumentos de avaliação do bem-estar emocional e físico dos cuidadores sempre que exista uma modificação na atitude terapêutica à qual é sujeita o seu familiar, porque, como foi observado, a fase do tratamento tem implicações tanto a nível da sobrecarga como da qualidade de vida e do *distress*.

Não foi recebido nenhum patrocínio para o estudo e publicação deste artigo.

Todos os autores com nome neste trabalho cumprem os critérios estabelecidos pela *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), assumindo toda a responsabilidade pela integridade de todo o trabalho e aprovação final da versão a ser publicada.

Os autores declaram que não têm nenhum conflito de interesse.

Referências

1. Araújo L, Araújo C, Souto A, Oliveira M. Cuidador principal de paciente oncológico fora de possibilidade de cura, repercussões de este encargo. *Rev Bras Enferm*. 2009;62(1):32-37.
2. Santos C, Pais Ribeiro JL, Lopes C. Estudo de Adaptação da Escala de Qualidade de Vida do Familiar/Cuidador do doente oncológico (CQOLC). *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2003;5(1):105-118.
3. García-Maldonado G, Saldívar-González AH, Martínez-Perales GM, Sánchez-Nuncio R, Lin-Ochoa D. Sobrecarga emocional en cuidadores de mujeres que requieren cuidados paliativos. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2012;75(3):140-147.
4. Swore Fletcher B, Dodd M, Schumacher K, Miaskowski C. Symptom experience of family caregivers of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35(2):e23-44.
5. Sequeira C. Adaptação e validação da escala de sobrecarga do cuidador de Zarit. *Revista Referência*. 2010;3(12):9-16.
6. Menezes A. Cuidado e Angústia: análise das implicações emocionais em cuidadores familiares de pacientes com câncer. *Anais do XIV Encontro Nacional da ABRAPSO: Diálogos em Psicologia Social*. 2007. Disponível em www.abrapso.org.br
7. Pais-Ribeiro JL. Qualidade de vida e doença oncológica. *In: Dias MR e Durá E. (coord.). Territórios da Psicologia Oncológica*. Lisboa: Climepsi Editores; 2002.
8. Kitrungrote L, Cohen M. Quality of Life of Family Caregivers of Patients with Cancer: a literature review. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(3):625-632.
9. National Comprehensive Cancer Network. *Distress Management – clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2008. Disponível em <http://www.nccn.com> (consultado em Agosto de 2014)

10. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *JCO*. 2012;30:1160-1177.
11. Thomas C, Morris SM, Harman J. Companions through cancer: the care given by informal carers in cancer contexts. *Soc Sci Med*. 2002;54:529-544.
12. Ferreira F, Pinto A, Laranjeira A, et al. Validação da escala de Zarit: sobrecarga do cuidador em cuidados paliativos domiciliários, para população portuguesa. *Cuadernos de Saúde*. 2010;3(2):13-19.
13. Bacalhau R. Termômetro de Distress - Tradução e reprodução para o Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil, EPE. 2004.
14. Barron B, Alvarado S. Desgaste Físico y Emocional del Cuidador Primario en cancer. *Cancerologia*. 2009;4(1):39-46.
15. Hanly P, Céilleachair AÓ, Skally M, et al. How much does it cost to care for survivors of colorectal cancer? Caregivers' time, travel and out-of-pocket costs. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2583-2592.
16. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *CMAJ*. 2004;170(12):1795-1801.
17. Weitzner MA, Jacobsen PB, Wagner H, Friendland J Jr, Cox C. The Caregiver Quality of Life Index - Cancer (CQOLC) Scale: Development and validation of an instrument to measure quality of life of the family caregiver of patients with cancer. *Qual Life Res*. 1999;8:55-63.
18. Weitzner MA, McMillan SC, Jacobsen PB. Family caregiver quality of life: differences between curative and palliative cancer treatment settings. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(6):418-428.
19. Valeberg BT, Grov EK. Symptoms in the cancer patient: of importance for their caregivers' quality of life and mental health? *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(1):46-51.
20. Mitchell AJ. Pooled Results from 38 Analyses of the Accuracy of Distress Thermometer and Other Ultra-Short Methods of Detecting Cancer-Related Mood Disorders. *JCO*. 2008;25:4670-4681.
21. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, et al. Screening for Psychologic Distress in Ambulatory Cancer Patients. *Cancer*. 2005;103:1494-1502.
22. Milbury K, Badr H, Fossella F, Pisters KM, Carmack CL. Longitudinal associations between caregiver burden and patient and spouse distress in couples coping with lung cancer. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2371-2379.
23. Hodges LJ, Humphris GM, Macfarlane G. A meta-analytic investigation of the relationship between the psychological distress of cancer patients and their carers. *Soc Sci Med*. 2005;60(1):1-12.
24. Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving Burden, Stress and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *JAMA*. 2012;307(4):398-403.
25. Palos GR, Mendonza TR, Liao KP, et al. Caregiver symptom burden: the risk of caring for an underserved patient with advanced cancer. *Cancer*. 2011;117(5):1070-1079.

Caso clínico

Autores:

Ana Simas, Sérgio Azevedo,
Joaquina Maurício

Afiliação:

Serviço de Oncologia Médica, Instituto
Português de Oncologia Francisco Gentil
do Porto, Porto, Portugal

Financiamento:

Não foi recebido qualquer subsídio ou bolsa.

Conflitos de interesses:

Não existem conflitos de interesses
que declarar.

Autor para correspondência:

Ana Simas
Morada: Instituto Português
de Oncologia do Porto,
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto
Email: Ana-simas@hotmail.com

Recidiva bioquímica de tumor de células germinativas do testículo - relato de dois casos clínicos e revisão da literatura

Late Relapse of Germ Cell Malignancies of the testicule- two case-reports and literature review

Resumo

A recidiva tardia de tumor de células germinativas (TCG) do testículo define-se como o reaparecimento de doença mais de dois anos após resposta completa a quimioterapia (QT) primária, após exclusão de tumor primário do testículo contralateral. Trata-se de uma entidade rara, cuja abordagem primária é cirúrgica.

Os autores relatam dois casos clínicos e fazem revisão da literatura: doente de 34 anos com recidiva de TCG do testículo 11 anos após o diagnóstico inicial, tratado com cirurgia e quimioterapia de salvação; doente de 47 anos, com recidiva de tumor de células germinativas 18 e 20 anos, anos após o diagnóstico, tratado inicialmente com quimioterapia e na segunda recidiva com cirurgia. Atualmente ambos mantêm vigilância clínica, sem evidência de recidiva. A recidiva tardia do TCG do testículo é uma entidade rara, que contraria o bom prognóstico deste tipo de neoplasia maligna.

Palavras chave: recidiva tardia, tumores de células germinativas do testículo, cirurgia, quimioterapia

Abstract

Late Relapse of Germ Cell Malignancies (GCM) of the testicule is defined as relapse two years after complete response to adjuvant chemotherapy (CT), in the absence of a second primary tumor of the contralateral testicule. It's a rare entity, and its primary treatment is surgery.

The authors describe two clinical cases e revise related literature: 34 year-old male with a relapse of testicular GCM 11 years after initial diagnosis, treated with surgery and salvation CT; 47 year-old, with a relapse of GCM 18 and 20 years after initial diagnosis, treated initially with CT and on the second relapse with surgery. Currently both patients are at surveillance, without evidence of relapse.

Late relapse of GCM of the testicule is a rare entity, that counteracts the good prognosis of this type of malignancy.

Keywords: late relapse; Germ Cell Malignancies; surgery; chemotherapy

Introdução

A recidiva tardia de tumor de células germinativas (TCG) do testículo define-se como reaparecimento de doença mais de dois anos após resposta completa a quimioterapia (QT) primária, após exclusão de tumor primário do testículo contralateral^{1,2}.

A incidência é de 1 a 6% dos casos de cancro do testículo¹⁻⁵.

Os fatores de risco para a recidiva tardia incluem: presença de doença extra-gonadal ao diagnóstico inicial e de teratoma na disseção ganglionar retroperitoneal após QT^{2,5,6}.

A abordagem primária destas situações é cirúrgica. A decisão de realizar QT complementar é individualizada com base na histologia da recorrência e evolução dos marcadores tumorais.

Caso clínico 1

Homem de 34 anos, com diagnóstico de TCG, não seminomatoso, tipo carcinoma embrionário, do testículo esquerdo em 2004, estadio IIC. Tratado com orquidectomia e quimioterapia com 4 ciclos de esquema BEP (bleomicina, etoposídeo, cisplatino). Por doença residual com mais de 1 cm, localizada a nível ganglionar retroperitoneal, foi submetido a linfadenectomia retroperitoneal. O exame histológico confirmou massa ganglionar com teratoma maduro.

Em maio de 2015, 11 anos após o diagnóstico inicial, apresentava adenopatia supraclavicular esquerda e elevação da alfa feto proteína (AFP), com gonadotropina coriônica humana (HCG) normal. A ecografia do testículo contralateral não revelou doença.

Realizou tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica (TC TAP), que revelou conglomerado adenopático supraclavicular esquerdo com 27 mm, adenopatias interaorto-cava, retroaórticas e lateroaórticas esquerdas (a maior com 36 mm). A biópsia ganglionar foi compatível com envolvimento secundário por tumor de células germinativas.

Foi submetido a linfadenectomia retroperitoneal e esvaziamento cervical. O exame histológico revelou metastização ganglionar e extraganglionar de TCG, tipo tumor do saco itelino.

A TAC TAP pós-operatória evidenciava doença pulmonar pericentimétrica e ganglionar retroperitoneal residual.

Foi submetido a QT de salvação: 4 ciclos de VIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatina), até novembro de 2015. Os exames de avaliação de resposta revelavam negatificação dos marcadores tumorais e massas residuais infracentimétricas. Decidido em consulta de Grupo Multidisciplinar manter vigilância.

Caso clínico 2

Homem de 47 anos, com diagnóstico de TCG tipo carcinoma embrionário, do testículo direito em dezembro de 1992, estadio IIC. Realizou orquidectomia e QT adjuvante com 4 ciclos de BEP até março de 1993. Ficou em vigilância.

Em 2004 apresentou elevação assintomática da AFP sem doença mensurável. Em 2010, 18 anos após o diagnóstico inicial, apresentou recidiva ganglionar retroperitoneal, comprovada por diagnóstico histológico, irressecável, sem doença do testículo contralateral. O doente realizou QT com cisplatina/etoposídeo e 2 ciclos de VIP (vinblastina, ifosfamida, platina) até outubro de 2010 com resposta bioquímica e imagiológica completa. Ficou em vigilância.

Em setembro de 2012 teve nova elevação assintomática da AFP, com progressão de doença ganglionar retroperitoneal. Realizou linfadenectomia retroperitoneal, cuja histologia foi compatível com TG viável. Mantém-se em vigilância.

Discussão

A recidiva tardia do TCG do testículo é uma entidade rara. De acordo com a literatura, é mais frequente nos TCG não seminomatosos que nos seminomatosos: 3,2% versus 1,4%^{2,5,6}.

Os locais mais frequentes de recidiva são a zona retroperitoneal (45 a 75% dos casos), seguida do tórax (metastização a nível do mediastino e do parênquima pulmonar). A recidiva pode ser multifocal em 36 a 52% dos casos^{2,6}. Nos doentes apresentados a recidiva foi ganglionar e extraganglionar e teve localização supra e infradiafragmática.

No que diz respeito à apresentação clínica da recidiva tardia, a maior parte dos doentes encontra-se assintomática (cerca de 30% dos doentes nas séries observadas)^{2,7,8}.

O tempo mediano de seguimento até à recidiva tardia é de 4 a 7 anos. Em 40 a 50% dos casos, recidiva ocorre entre os 2 e os 5 anos de seguimento. Cerca de 30% dos casos ocorrem após 10 anos (como nos casos apresentados)^{8,9}.

De acordo a série de Sharp *et al*, a presença de sintomas à data do diagnóstico da recidiva tardia poderá estar associada a pior prognóstico, embora outras séries não corroborem esta associação^{8,9,10}. A elevação dos marcadores tumorais (AFP mais frequentemente) é geralmente o sinal de alerta.

Os sintomas à apresentação são: dor lombo-sagrada e massa abdominal palpável². Habitualmente existe aumento da AFP ou da HCG, sendo mais comum a elevação da AFP^{2,6}. Na presença de elevação dos marcadores tumorais deve proceder-se à investigação imagiológica, com TC; na ausência de lesões evidentes em TC, a tomografia de emissão de positrões (PET) é o exame de eleição^{6,10}.

Considera-se como fator de bom prognóstico a deteção precoce de recidiva tardia, em doentes assintomáticos^{9,10}.

A biópsia da recidiva é fundamental no diagnóstico diferencial, nomeadamente com a metastização de TG do testículo contralateral, TG extra-gonadal ou de outra origem, ou transformação somática de teratoma^{6,9,10}.

A histologia da recidiva tardia é habitualmente mais agressiva que a inicial, em 60% dos casos trata-se de teratoma (melhor prognóstico), teratoma em 20%, com transformação somática maligna; TG viável em 60 a 70% dos casos (característica que confere quimio-resistência a estes tumores)^{2,6,8,10}.

O tratamento é cirúrgico. A ressecção completa é o tratamento de eleição, devido à elevada quimio-resistência da recidiva tardia^{2,6,8,10}.

Dados da literatura revelam uma sobrevivência aos 5 anos de 79% nos doentes submetidos a ressecção completa, comparada com a sobrevivência de 36% dos doentes sem ressecção completa ($P < 0,0001$)^{2,6,10}.

O tratamento complementar à cirurgia depende da histologia da recidiva: no caso de um teratoma a ressecção cirúrgica isolada é o tratamento curativo; se se tratar de TCG viável o tratamento com melhores resultados a nível da sobrevivência global é a QT associada a cirurgia das lesões residuais^{2,9,10}.

O esquema VeIP (ifosfamida, vincristina e cisplatina) é histórico, com 15 a 24% de respostas sustentadas^{10,11,12}.

O esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina) permitiu respostas completas em 63 a 73% dos doentes¹⁴.

O prognóstico desta entidade é reservado, com sobrevivência aos 5 anos entre 30% e 60%, contrariando o bom prognóstico do TCG.

O seguimento adequado, diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar são fundamentais para o sucesso terapêutico.

Referências

1. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1981;41:3275-3280.
2. O'Shaughnessy MJ, Carver BS, Sheinfeld J. Late Relapse of Testicular-Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am.* 2015;42:359-368.
3. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 1997;8:41-47.
4. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, et al. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer.* 2002;95:520-530.
5. Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:6999-7004.
6. Oldenburg J, Lorch A, Fosså SD. Late Relapse of Germ Cell Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25(3):615-626.
7. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol.* 2003;21:113-122.
8. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 2008;26:5524-5529.
9. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol.* 2005;173:824-829.
10. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer.* 2006;94:820-827.
11. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2559-2563.
12. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998;16:2500-2504.
13. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2413-2418.
14. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:6549-6555.

Caso clínico

Autores:

Sara Coelho, Helena Magalhães,
Jorge Correia, Patrícia Lourenço,
José Paulo Araújo, Paulo Bettencourt

Afiliação:

Sara Coelho, Helena Magalhães
Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar
São João, E.P.E., Porto, Portugal
Serviço de Oncologia Médica, Instituto
Português de Oncologia, E.P.E, Porto, Portugal

Jorge Correia, Patrícia Lourenço

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar
São João, E.P.E., Porto, Portugal

José Paulo Araújo, Paulo Bettencourt

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar
São João, E.P.E., Porto, Portugal
Faculdade de Medicina da Universidade do
Porto, Porto, Portugal

Conflitos de interesse:

Sem conflitos de interesse.

Financiamento:

Não se aplica.

Autor para correspondência:

Sara Coelho
Morada: Serviço de Medicina Interna,
Hospital S. João
Alameda Professor Hernâni Monteiro,
4202-451 PORTO
Email: u011793@hsjoao.min-saude.pt

Hipoparatiroidismo e hipertensão pulmonar como apresentação clínica de linfoma folicular

Follicular Lymphoma Presenting with Hypoparathyroidism and Pulmonary Hypertension

Resumo

Uma mulher de 79 anos foi internada para estudo de hipertensão pulmonar sugerida em ecocardiograma. Apresentava associadamente uma hipocalcemia grave com níveis de hormona paratireóide inapropriadamente diminuídos. A tomografia computadorizada mostrou uma adenopatia paratraqueal (46x32 mm) e múltiplas adenopatias abdominais, que após biópsia cirúrgica demonstraram corresponder a um linfoma folicular. Não foram identificadas outras causas que justificassem a hipertensão pulmonar, que foi por isso atribuída ao distúrbio linfoproliferativo (hipertensão pulmonar tipo 5). O hipoparatiroidismo foi considerado secundário a infiltração das paratireóides.

Palavras-chave: Linfoma folicular, hipertensão pulmonar, hipocalcemia, hipoparatiroidismo

Summary

A 79-year-old woman was admitted to our hospital so we could study the aetiology of pulmonary hypertension that had been suggested in an echocardiogram. She also had severe hypocalcaemia with an inappropriately low parathyroid hormone level. Computed tomography showed a paratracheal (46x32 mm) adenopathy and multiple abdominal adenopathies, which were surgically biopsied and corresponded to follicular lymphoma. No other causes were found for the pulmonary hypertension that was considered to be associated with lymphoproliferative disease – pulmonary hypertension type 5. Hypoparathyroidism was considered secondary to parathyroid infiltration.

Keywords: Follicular lymphoma, pulmonary hypertension, hypocalcaemia, hypoparathyroidism

Introduction

Follicular lymphoma (FL) is the second most common lymphoma in the United States and Western Europe, and the most indolent form of non-Hodgkin lymphoma.¹ The median diagnosis age is 60–65 years old and there is a small preponderance in women.² The disease is characterized mainly by nodal and bone marrow involvement and B symptoms are present in only 20% of patients.³ Genetically, t(14;18)(q32;q21) chromosome translocation represents the molecular hallmark of FL.⁴

We report a case of FL presenting multiple lymph node involvement, pulmonary hypertension (PH) and hypoparathyroidism.

Case report

A 79-year-old woman was referred to our hospital with recently diagnosed PH. The transthoracic echocardiography revealed severe dilation of right heart chambers, right ventricle volume overload and severe tricuspid insufficiency. The left chambers were only mildly affected. Right and left ventricular systolic function was normal. The patient had exertion dyspnoea, loss of appetite, nausea, and circum-oral and extremities paresthesias for 1 year, and generalized pruritus for the last 2 months. She had no weight-loss, fever, orthopnoea or paroxysmal nocturnal dyspnoea. She had a recently diagnosed atrial fibrillation, a past medical history of arterial hypertension, and an idiopathic pericarditis 2 years before. She had no history of thrombo-embolic events, and no pulmonary, rheumatologic, auto-immune or neoplastic diseases. She had no past history of cigarette smoking and no contact with environmental toxins. There was no history of travelling to developing countries.

Her body mass index was 25.8 Kg/m²; blood pressure was 110/68 mm Hg; and heart rate was 68 beats per minute. She was eupnoeic at rest with an oxygen saturation of 97% while breathing room air, and was apyretic. She had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 3 and bilateral sub-conjunctival haemorrhages. She was mildly icteric and had itchy lesions throughout her body, mainly in thorax and axillae. The second heart sound was increased. She had a positive jugular vein turgor and jugular hepatic reflux, and her hepatic border was palpable, regular and painless. Trousseau and Chvostek signs were positive.

She had a haemoglobin of 11.7 g/dL, mild elevation of hepatic cholestasis markers gamma-glutamyl transferase 269 U/L, alkaline phosphatase 107 U/L, total bilirubin levels of 0.91 mg/dL with normal aspartate aminotransferase (18 U/L) and alanine aminotransferase (43 U/L). Her plasma urea was 22 mg/dL and creatinine 0.79 mg/dL. She had severe hypocalcaemia (0.94 mEq/L) with a phosphataemia of 4.5 mg/dL, associated with inappropriately low parathyroid hormone (PTH) level (12.2 pg/mL) and vitamin D deficiency (4 ng/mL). She also had mild hypomagnesemia (1.07 mEq/L), hypokalaemia (3.2 mEq/L) and elevated brain-natriuretic peptide (828.6 pg/mL). Phosphocalcium and electrolytic disturbances were corrected.

An abdominal ultrasound showed inferior vena cava suprahepatic veins dilation without hepatomegaly. She had normal thyroid function and serum immunology, and HIV testing was negative. The cervical-thoracic-abdominal-pelvic computed tomography angiography (Fig. 1) demonstrated multiple adenopathies: one in the paratracheal region (46×32×26 mm), a conglomerate adenopathy at the mesenteric root with 36×19 mm, and a lumbosacral adenopathy with 17×22×12 mm. There was no splenic or liver involvement. There were no signs of thrombotic events in the pulmonary vessels. There were no pleural or pericardial effusions nor calcifications.

Laparoscopic surgery was performed for excisional biopsy of the conglomerate mesenteric adenopathy, and the histological examination showed a grade 2 FL (Figs. 2–4).

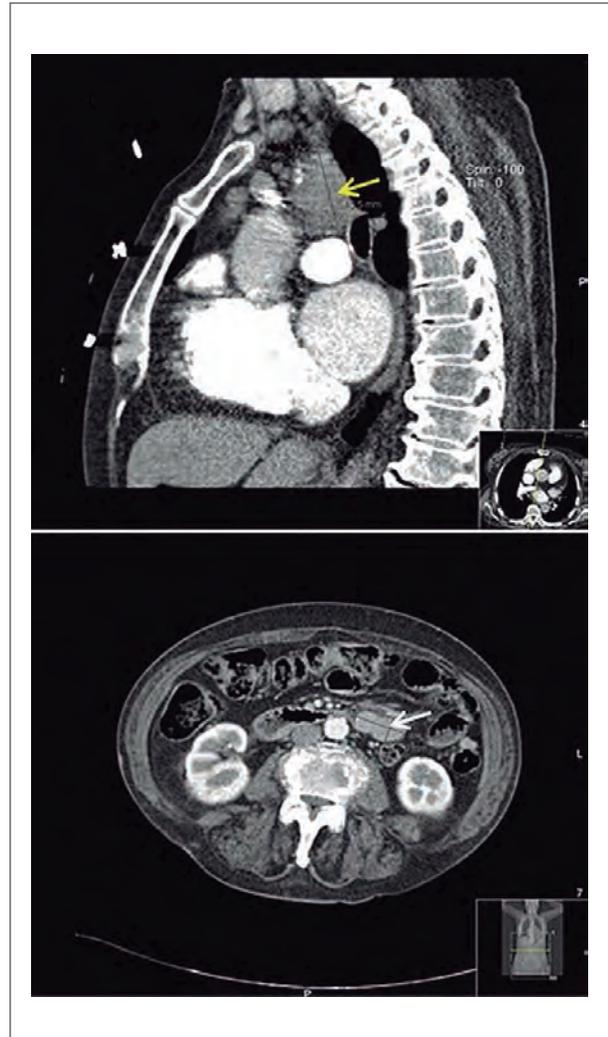


Figure 1. Computed tomography revealing a paratracheal adenopathy with 46×32×26 mm (yellow arrow) and a mesenteric root conglomerate adenopathy with 36×19 mm (white arrow).

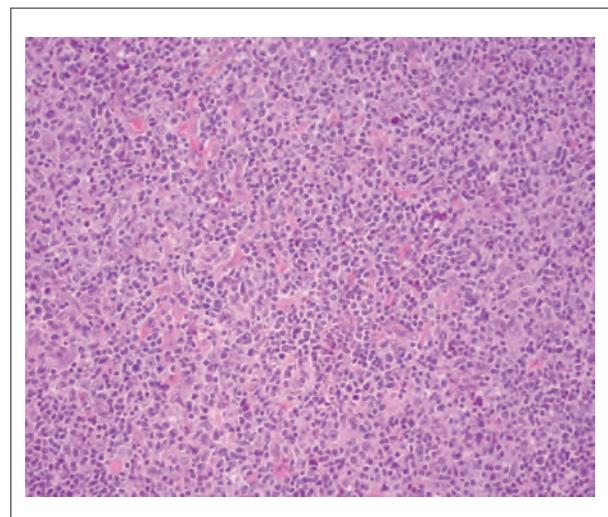


Figure 2. Hematoxylin and eosin staining: follicular lymphoma grade 2 (6–15 blasts/high power field).

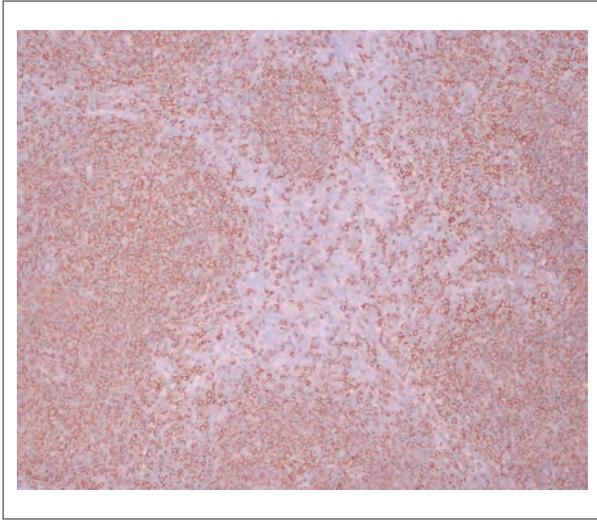


Figure 3. CD20 staining in histological tissue sections: the lymphoid population was positive for CD20.

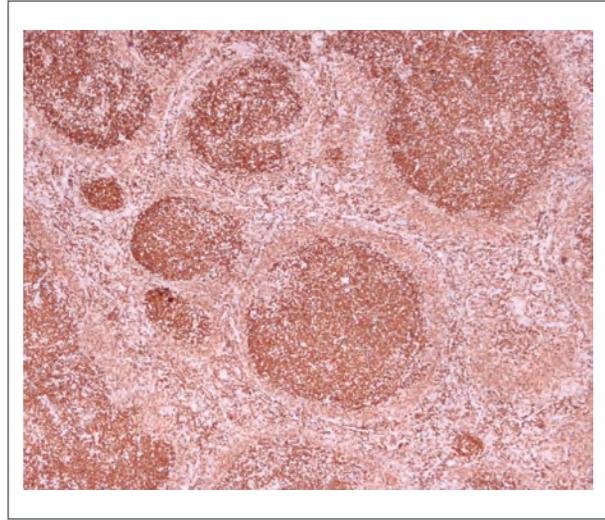


Figure 4. Immunohistochemistry to Bcl-2: there are inappropriately high levels of Bcl-2 expression in follicle centre B cells.

There was no medullary involvement. The patient's uric acid level was 7.7 mg/dL and β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase were elevated (4923 μ g/L and 770 U/L, respectively). The lymphoma was classified as stage IIIb based on the Ann Arbor Classification, and was considered high risk based on the Follicular Lymphoma International Prognostic Index.⁵

FL was assumed to be the cause of the PH – group 5 of PH according to the WHO classification.⁶ It was considered that hypocalcaemia resulted from parathyroid infiltration by the neoplastic adjacent adenopathies.

A 'watch and wait' strategy was chosen based on the patient's comorbidities, age and preferences, although the presence of symptoms were related to the disease. Currently, 10 months have passed since the diagnosis of FL and the patient is clinically stable in New York Heart Association class II and with no evidence of disease progression in serial computed tomographies. Calcium and phosphate levels are normal with cholecalciferol and calcium supplements. The patient is anticoagulated with warfarin and is on a loop diuretic (furosemide 40 mg/day).

Discussion

FL is an indolent form of non-Hodgkin lymphoma and the majority of patients are diagnosed when the disease is already at an advanced stage. Constitutional symptoms are not frequent at presentation.⁷

We report a rare case of FL presenting with atypical clinical features: unexplained PH and severe hypocalcaemia. The association of lymphomas with either PH or hypocalcaemia is rare.

PH is defined by a mean pulmonary arterial pressure >25 mm Hg at rest; diagnosis can be suggested by echocardiography. However, the gold standard is assessment by right heart

catheterization, though the latter was not performed in our patient.^{6,8} The classification of PH consists of five major groups based on PH aetiology; group 5 comprises miscellaneous causes of PH with unclear and/or multifactorial mechanisms, including neoplasias.⁶ The two most commonly proposed mechanisms for the aetiology of neoplasia-associated PH are pulmonary tumour thrombotic-microangiopathy and pulmonary tumour embolism.⁹ There are few case reports of lymphoma-associated PH and most are intravascular lymphomas, a rare type of diffuse large B cell lymphoma.¹⁰⁻¹³ No case of PH associated with FL has been previously reported.

Although hypercalcaemia due to neoplasia is more frequent, hypocalcaemia can also occur. Multiple factors can contribute to hypocalcaemia: hypoalbuminaemia, hypomagnesaemia, vitamin D deficiency, renal failure, tumour lysis syndrome, infection or drug effects, among others.¹⁴ Infiltrative parathyroid disease is a rare cause of hypocalcaemia, which has already been described for various neoplasias, especially breast and prostate adenocarcinomas.¹⁵ In our patient, the PTH level was inappropriately low, and was likely explained by a diffuse infiltrating neoplastic process due to FL.

For the majority of patients with stage III disease, current FL guidelines suggest that therapy should only be initiated if the patient is symptomatic, or when there is haematopoietic impairment, bulky disease, vital organ compression, ascites, pleural effusion or rapid lymphoma progression.^{5,16} There are anecdotal reports describing PH symptoms regression with lymphoma-oriented therapy.¹⁰ In this specific case, rituximab or a chemo-immunotherapy strategy would be possible choices.⁵

Neoplastic diseases should be kept in mind when studying otherwise unexplained PH or primary hypoparathyroidism.

References

1. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109(11):4617-4626.
2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780-2795.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-5032.
4. Ott G, Rosenwald A. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2008;93(12):1773-1776.
5. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 (Suppl 3):iii76-82.
6. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;77(1):67-119.
7. Freedman A. Follicular Lymphoma 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2014;89(4):429-436.
8. Baldi F, Fuso L, Arrighi E, Valente S. Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:825-839.
9. Hotta M, Ishida M, Kojima F, Iwai Y, Okabe H. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: case report with review of literature. *Oncol Lett*. 2011;2(3):435-437.
10. Liu C, Lai N, Zhou Y, Li S, Chen R, Zhang N. Intravascular large B-cell lymphoma confirmed by lung biopsy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):6301-6306.
11. Watanabe S, Takato H, Waseda Y, et al. Pulmonary T-cell lymphoma with pulmonary arterial hypertension. *Intern Med*. 2011;50(16):1733-1736.
12. Exline M, Magro C, Lin T, Sood N. Pulmonary hypertension in Hodgkin's disease. *Thorax*. 2007;62(4):371.
13. Blaquièrre G, Bolo M, Inamo J, et al. Primary pulmonary hypertension associated with HTLV-I retrovirus infection at the adult T-cell leukemia lymphoma stage. *Presse Med*. 2004;33(5):316-317.
14. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. *Am Fam Physician*. 2013;88(4):249-257.
15. Bergkamp FJ, Berkel AM, Linden PW, Gorgels JP. Unexpected prolonged extreme hypocalcaemia and an inadequate PTH response in a patient with metastatic breast carcinoma. *Neth J Med*. 2003;61(11):371-375.
16. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi*. *Blood*. 2000;95(3):783-789.

Caso clínico

Autores:

João Rato, Mónica Rebelo,
Agostinho Borges

Afiliação:

João Rato
Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar
Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Mónica Rebelo

Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Departamento de Pediatria, Hospital de Santa
Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina
da Universidade de Lisboa

Agostinho Borges

Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Departamento de Pediatria, Hospital de Santa
Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina
da Universidade de Lisboa

Trabalho desenvolvido no Serviço de
Cardiologia Pediátrica, Departamento
de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN),
Centro Académico de Medicina da Universidade
de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de interesse e financiamento:

Os autores declaram não ter recebido qualquer
financiamento na realização deste trabalho
e declaram não haver quaisquer conflitos de
interesse.

Autor para correspondência:

João Rato
Morada: Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Hospital de Santa Cruz, Avenida Prof. Reinaldo
dos Santos, 2790-134 Carnaxide
Email: joarato4@gmail.com

Uso pediátrico de antraciclinas e cardiotoxicidade: Revisão de novos métodos de rastreio e terapêutica a propósito de um caso clínico

*Pediatric use of anthracyclines and cardiotoxicity:
Review of new screening methods and therapy regarding
a clinical case*

Resumo

Atualmente, o aumento progressivo da esperança média de vida de crianças com neoplasia leva também ao aumento da incidência dos efeitos secundários potenciais da quimioterapia. Alguns dos fármacos mais usados continuam a ser as antraciclinas, que são tóxicas para o miocárdio. Não obstante o seu aperfeiçoamento com a introdução de compostos lipossómicos, continua a ser necessário definir métodos de rastreio e tratamento precoces para esta toxicidade. Apresentamos o caso de uma criança com disfunção miocárdica de provável causa mista (choque séptico e toxicidade por antraciclinas) com boa recuperação após terapêutica precoce, e revemos a mais recente literatura acerca deste tema.

Palavras-chave: cardiologia pediátrica, oncologia, antraciclinas, toxicidade cardíaca, rastreio cardiovascular

Abstract

Nowadays, the progressive increase in the life expectancy of children with cancer also leads to an increase in the incidence of chemotherapy potential side effects. Among these substances, anthracyclines are some of the most commonly used and have myocardial toxicity. Despite its improvement with the use of liposomal compounds, there is still a need for better screening methods and early treatment of this cardiotoxicity. We present the case of a child with myocardial dysfunction of probable mixed cause (septic shock and anthracyclines toxicity) with good recovery after early treatment and review the most recent developments regarding this subject.

Keywords: pediatric cardiology, oncology, anthracyclines, cardiotoxicity, cardiovascular screening

Introdução

O artigo que apresentamos pretende ilustrar o caso de uma criança que na sequência dos seus múltiplos antecedentes oncológicos foi submetida a tratamento com antraciclinas. Este tratamento pode causar, como é já conhecido, disfunção miocárdica¹⁻⁴. A criança, além dessa agressão tóxica, sofreu também uma infeção sistémica grave a uma bactéria gram negativa na sequência de aplasia medular e neutropenia que condicionou um quadro de choque séptico com disfunção cardíaca marcada. A propósito deste caso e na sequência do seu tratamento, fizemos uma revisão dos últimos estudos realizados acerca do tema da cardiotoxicidade por antraciclinas, focando sobretudo a prevenção e tratamento da disfunção cardiovascular a longo prazo.

Caso clínico

Criança de 6 anos, do sexo feminino, caucasiana, transferida do Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Hospital de Santa Maria (HSM) por choque séptico com ponto de partida gastrointestinal. Dos seus antecedentes pessoais destacavam-se diagnóstico de sarcoma de Ewing em Setembro de 2013, tratado com doxorubicina 360 mg/m² e amputação do membro inferior direito pela coxa, e diagnóstico de leucemia mielóide aguda em Novembro de 2015 com início de esquema FLAG-Dauno (fludarabina + citarabina em alta dose + *granulocyte colony-stimulating factor* + daunorrubicina lipossómica) e remissão em 30 dias. Tanto os ecocardiogramas anteriores a 2015 como o ecocardiograma transtorácico realizado a 20/11/2015, após segundo ciclo de quimioterapia, não descrevem alterações da função cardíaca. A 08/01/2016 foi reinternada no IPOL por neutropenia febril acompanhada de diarreia. Iniciou piperacilina/tazobactam e amicacina (que cumpriu durante 7 dias), aos quais se juntou anfotericina B lipossómica no quarto dia e que cumpriu durante 3 dias. Por manter febre, diarreia e agravamento de parâmetros inflamatórios, com aumento de proteína C reactiva (PCR) de 25,9 para 29,3 mg/dL, e existir crescimento de gram negativo na hemocultura de 12/01, substituiu-se a antibioterapia prévia para meropenem a 14/01. A 15/01 iniciou quadro de hipotensão, com pressão arterial (PA) sistólica mínima 60 mm Hg e diastólica mínima 20 mm Hg, e taquicardia sinusal (130 bpm). Manteve extremidades quentes e débito urinário adequado. Por não responder a três bólus de soro de 10 ml/kg, iniciou perfusão de dopamina a 10 mcg/kg/min e foi transferida para a UCIPED. À chegada à UCIPed apresentava-se mais estável, sem alterações da consciência, apirética, sem sinais de dificuldade respiratória, SpO₂ > 95% com O₂ suplementar a 1 L/minuto, frequência cardíaca 161 bpm, PA 80/44 mm Hg, extremidades quentes, tempo de reperfusão capilar 2 segundos, auscultação cardíaca com S1 e S2 rítmicos, sem sopros, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e simétrico, com ligeiros ferveores subcrepitantes bilaterais, abdómen mole e depressível, indolor, sem organomegalias, sem edema periférico. A radiografia de tórax mostrava infiltrado algodonoide bilateral, mais exuberante à direita, com melhoria progressiva nos dias subsequentes. O ecocardiograma mostrava não haver cardiopatia estrutural, dilatação ou hipertrofia das cavidades, com uma fração de encurtamento 34% (com dopamina a 10 mcg/kg/min), sem derrame pericárdico. Manteve hipotensão, sem resposta ao aumento da dose de dopamina até 12 mcg/Kg/min, pelo que se iniciou e aumentou perfusão de noradrenalina até 0,6 mcg/Kg/min. Ainda no primeiro dia de internamento (D1) na UCIPed iniciou vancomicina, reiniciou anfotericina B lipossómica e realizou ecografia abdominal que não apresentava alterações relevantes. No segundo dia de internamento (D2) verificou-se agravamento do ponto de vista cardiovascular com disfunção miocárdica. O ecocardiograma mostrava hipocontractilidade global, sobretudo do septo interventricular, com alguma dissincronia na contractilidade do ventrículo esquerdo (VE) e fração de encurtamento 18-21%, pelo que se

associou perfusão de milrinona. Manteve febre até D3, associada a dejeções diarreicas abundantes e aumento dos parâmetros de infeção (PCR máxima 26,2 mg/dL, procalcitonina 11,5 ng/dL). Em D4, por resultado definitivo da hemocultura colhida previamente com isolamento de *Enterobacter cloacae* sensível a carbapenemos, suspendeu vancomicina e anfotericina B lipossómica. Durante o restante internamento houve uma melhoria clínica e laboratorial progressiva com redução do quadro infeccioso. O ecocardiograma também mostrou recuperação da contractilidade global, com possibilidade de diminuição progressiva da dose de inotrópicos, tendo-se iniciado terapêutica oral com captopril e carvedilol. Teve alta em D11. A reavaliação cardíaca 1 mês após o internamento mostrou ecocardiograma sem alterações significativas e recuperação completa da função cardíaca. Suspendeu captopril e manteve carvedilol. Em Março de 2016 foi submetida a transplante de medula óssea sem intercorrências. A criança mantém seguimento anual em Cardiologia Pediátrica, medicada com carvedilol, sem novas alterações à data.

Discussão

Embora haja uma grande escassez de dados em Portugal acerca da doença oncológica pediátrica, o mais recente estudo estatístico produzido nos Estados Unidos da América sobre cancro mostra que nas idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos a incidência tem vindo a aumentar 0,6% por ano desde 1975, a taxa de mortalidade diminuiu 66% no total desde 1969 a 2012 (de 6,5 para 2,2 mortes por 100.000 doentes) e a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos aumentou de 58% na década de 70 para 83% no período 2005-2011⁵. Estes dados são replicados pelas estatísticas do Reino Unido⁶. Os dados apresentados mostram que a sobrevivência em crianças com neoplasia tem vindo a aumentar. Das crianças submetidas a quimioterapia, mais de 50% são tratadas com antraciclina⁷ e, destas, 65% terão doença cardiovascular no futuro⁸. Estes fármacos levam a processos de *stress* oxidativo e apoptose celular que danificam não só as células neoplásicas, mas também os cardiomiócitos saudáveis¹⁻⁴, causando disfunção cardíaca que pode ser subclínica ou clínica¹ e que, potencialmente, pode diminuir a capacidade do miocárdio para responder a insultos infecciosos¹ como um quadro de choque séptico. A terapêutica com antraciclina confere ainda risco acrescido de insuficiência cardíaca (IC), enfarte do miocárdio, doença do pericárdio e lesão valvular².

As antraciclina são usadas no tratamento de todos os tipos de leucemias e linfomas e, nalguns casos, de tumores sólidos como neuroblastomas, sarcomas, tumores renais e hepáticos¹⁻⁴. A toxicidade cardiovascular é classicamente referida como tendo três formas: aguda, a qual pode surgir desde o início da terapêutica até cerca de 14 dias após a mesma, tem uma menor incidência, é independente da dose e pode manifestar-se por IC aguda, arritmias, prolongamento do intervalo QT ou alterações inespecíficas da repolarização e sub-aguda (< 1 ano) ou crónica (≥ 1 ano), as quais são dependentes da dose e podem levar a disfunção cardíaca irreversível e IC crónica².

Os fatores de risco descritos como predisponentes desta cardiotoxicidade são a idade pediátrica, raça negra, género feminino, dose cumulativa de doxorubicina ≥ 300 mg/m² em doentes menores que 18 anos ou qualquer dose em lactentes, irradiação mediastínica prévia ou concomitante e doenças concomitantes como doença cardíaca congénita, hipertensão arterial, diabetes ou obesidade^{2-4,9}. No entanto, também é reconhecido que não há uma dose de antraciclina que seja completamente segura e que a susceptibilidade às mesmas pode ser ainda influenciada por fatores genéticos¹⁻³.

A avaliação cardiológica das crianças submetidas a antraciclina difere consoante as guidelines internacionais. A *I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia* recomenda uma avaliação inicial antes de qualquer procedimento terapêutico que inclua uma anamnese e exame objectivo completos, electrocardiograma (ECG) de 12 derivações, radiografia de tórax, doseamento de troponina I e NTpro-BNP e ecocardiograma transtorácico⁸. As avaliações cardiológicas subsequentes deverão ser realizadas antes dos ciclos de quimioterapia, radioterapia ou em pré-operatório, ou sempre que sinais ou sintomas o justifiquem. O *Children's Oncology Group* recomenda uma vigilância ecocardiográfica baseada na idade de tratamento, dose de radiação e dose cumulativa de antraciclina⁹ (Tabela 1). Recomenda ainda que seja realizado electrocardiograma no início do seguimento e repetido conforme indicação clínica⁹. Cardiotoxicidade deve ser assumida quando há uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inferior a 28% ou uma diminuição, em valor absoluto, superior a 10 unidades em relação ao valor basal pré-quimioterapia e pode ser classificada, tendo em conta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em grau I (redução assintomática da FEVE em 10 a 20% do exame basal), grau II (redução da FEVE superior a 20% do exame basal ou redução abaixo dos limites normais) ou grau III (insuficiência cardíaca clinicamente sintomática)⁸. FEVE menor que 50% deve contraindicar o uso de antraciclina⁸. Algumas revisões recentes^{10,11} descrevem ainda o papel da ressonância magnética cardíaca como método de rastreio de disfunção miocárdica, uma vez que é o exame *gold standard* para este fim¹¹, notando no entanto que, devido a ter uma disponibilidade limitada,

o ecocardiograma continua a ser o método mais utilizado apesar da dificuldade em detectar disfunção subclínica. Novos métodos ecocardiográficos como a utilização de *strain*¹¹, que mede o grau de deformação miocárdica, podem vir a colmatar essa falha no futuro, mas precisam de mais estudos e estandardização¹¹.

Actualmente, tentam-se implementar várias estratégias de cardioprotecção nomeadamente a utilização de análogos dos compostos naturais como a epirrubina e idarrubina, que no entanto continuam a conferir risco acrescido de cardiotoxicidade⁴, a incorporação lipossómica de antraciclina como a daunorubicina e a doxorubicina ou o uso profilático de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) e beta-bloqueantes. A incorporação lipossómica das antraciclina clássicas parece ser uma estratégia promissora que já mostrou reduzir a cardiotoxicidade clínica em doentes expostos a doses iguais ou superiores a 500 mg/m²⁽¹²⁾ e melhorar o *outcome* na recorrência da leucemia mielóide aguda pediátrica¹³. Estes fármacos são compostos por uma camada lipossómica que reveste a substância activa, permitindo a sua fixação em locais com sistema vascular imaturo como um tumor e a evicção de órgãos com sistema vascular normal como o coração.

Quanto aos iECAs e beta-bloqueantes, novos estudos vieram reforçar o seu papel terapêutico. Um estudo recente por Cardinale *et al.* descreve uma incidência de cardiotoxicidade por antraciclina de 9% em 2625 adultos tratados com estes fármacos¹⁴. Neste estudo, a cardiotoxicidade, avaliada por FEVE, foi detectada em 98% dos casos no primeiro ano após terapêutica. Estes doentes iniciaram imediatamente terapêutica com enalapril, associado ou não a beta-bloqueante, e houve melhoria parcial ou total da FEVE em 82%. Os autores contestam a teoria clássica de que a cardiotoxicidade por antraciclina representa uma lesão celular irreversível que se manifesta de maneira aguda ou crónica e propõem que esta se trata de um processo contínuo que começa na lesão celular sub-clínica, seguida de uma diminuição precoce assintomática da FEVE que pode progredir para insuficiência cardíaca se não tratada¹⁴. Assim, a cardiotoxicidade dita “crónica” provavelmente reflete apenas a altura de detecção da lesão cardíaca. Embora realizado em adultos, o que este estudo mostra é

Tabela 1 - Frequência de Ecocardiograma Recomendada pelo *Children's Oncology Group*⁹.

Frequência de ecocardiograma recomendada		
Dose de antraciclina (baseado na dose equivalente a doxorubicina)	Dose de radiação com potencial impacto cardíaco	Frequência recomendada
Nenhuma	< 15 Gy ou nenhuma	Não necessário
	≥ 15 - < 35 Gy	Cada 5 anos
	≥ 35 Gy	Cada 2 anos
< 250 mg/m ²	< 15 Gy ou nenhuma	Cada 5 anos
	≥ 15 Gy	Cada 2 anos
≥ 250 mg/m ²	Qualquer ou nenhuma	Cada 2 anos

Das *Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers*, Version 5.0, outubro de 2018, com permissão.

que a cardiotoxicidade tem uma maior incidência no primeiro ano pós quimioterapia e que a vigilância deve ser reforçada neste período e os autores acabam por propor a criação dum esquema de vigilância que combine o uso precoce de biomarcadores de lesão miocárdica (troponina) com a avaliação ecocardiográfica da FEVE e que permita a selecção de doentes para terapêutica cardioprotectora¹⁴. Acerca do uso de biomarcadores de lesão miocárdica em idade pediátrica, Lipshultz *et al.* mostraram que há um aumento significativo da troponina T e do NT-proBNP em crianças com leucemia após receberem tratamento com antraciclina¹⁵.

Em pediatria, um estudo acerca do uso de enalapril em 135 doentes com evidência de cardiotoxicidade por antraciclina, sintomática ou não, concluiu que este fármaco conferia melhoria transitória da função cardíaca mas com progressão da doença mantida. No entanto, os próprios autores apresentaram como limitação o facto do fármaco ter sido iniciado no mínimo após 2 anos da terapêutica inicial com antraciclina¹⁶.

No caso que descrevemos, iniciámos terapêutica cardioprotectora com captopril e carvedilol após a deteção de disfunção miocárdica numa criança submetida a quimioterapia com antraciclina, embora neste caso precipitada por choque séptico. A disfunção encontrada, aparentemente desproporcional à gravidade do quadro infeccioso, levou-nos a concluir que já haveria lesão miocárdica sub-clínica (não detectada por ecocardiograma) causada por antraciclina, que se manifestou e agravou quando foi sujeita a um insulto infeccioso por uma bactéria gram negativa. O que se propõe, no futuro, é que também em idade pediátrica sejam implementados novos protocolos de rastreio da cardiotoxicidade por antraciclina com a colaboração tanto de especialistas em Oncologia Pediátrica como de especialistas em Cardiologia Pediátrica. Estes protocolos podem ser implementados no seguimento habitual por oncologia, realizando uma deteção precoce de necrose miocárdica sub-clínica através de biomarcadores como a troponina e o NT-proBNP, seguindo depois para uma avaliação ecocardiográfica por um especialista em cardiologia pediátrica. A longo prazo, serão ainda necessários estudos prospectivos para a realização de orientações precisas.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer à Dr.^a Ana Teixeira, do Departamento de Oncologia da Criança e da Adolescência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, pela sua ajuda na realização deste trabalho.

Todos os autores com nome neste trabalho cumprem os critérios estabelecidos pela *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), assumindo toda a responsabilidade pela integridade de todo o trabalho e aprovação final da versão a ser publicada.

Todos os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

Referências

1. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacol Ther.* 2007;8:1039-1058.

2. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(5):395-409.
3. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938-945.
4. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, et al. Cardiotoxicity and Cardioprotection in Childhood Cancer. *Acta Haematol-Basel.* 2014;132:391-399.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016.* Atlanta: American Cancer Society; 2016
6. Cancer Research UK. Citado em Junho 2016. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers>
7. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010;10:337.
8. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5Supl.1):1-68.
9. Children's Oncology Group, Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group. October 2018. Disponível em: <http://www.survivorshipguidelines.org/>
10. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971-977.
11. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol.* 2017;18(8):e445-e456.
12. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): Reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol.* 2000;11:1029-1033.
13. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):599-607.
14. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015; 131:1981-1988.
15. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic Outcomes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(10):1042-1049.
16. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol.* 2004;22:820-828.



**INOVAÇÃO,
MAIS DO QUE ESTAR
À FRENTE,
É ESTAR AO SEU LADO**

Porque a inovação sempre nos acompanhou,
na Pfizer sabemos qual a melhor forma de a partilhar.
Aqui, ao seu lado.

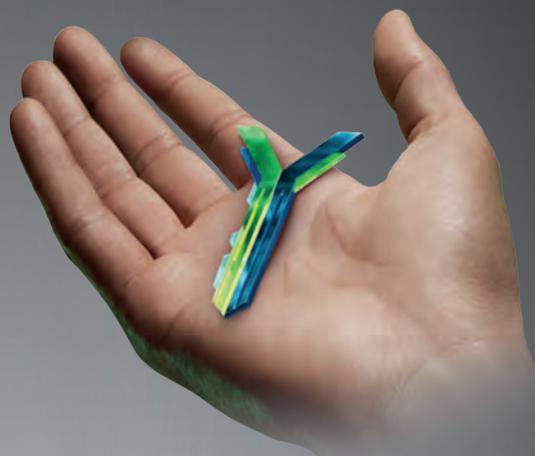
Pfizer Oncology



A TRABALHAR EM CONJUNTO PARA UM MUNDO MAIS SAUDÁVEL®

KEYTRUDA®
(pembrolizumab) injetável para perfusão

**ESTÁ APROVADO
NAS SEGUINTE
INDICAÇÕES*:**



MELANOMA METASTÁTICO

TRATAMENTO ADJUVANTE DE MELANOMA ESTADIO III



**CPCNP METASTÁTICO
EM MONOTERAPIA E EM COMBINAÇÃO
COM QUIMIOTERAPIA**



**LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO REFRACTÁRIO**



**CARCINOMA UROTELIAL
AVANÇADO**



**CARCINOMA ESCAMOSO
DA CABEÇA E PESCOÇO R/M**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Nome do medicamento** – KEYTRUDA® 50mg pó para concentrado para solução para perfusão; KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão. **Composição quantitativa e qualitativa** – Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab, após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab. Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de pembrolizumab, cada ml de concentrado contém 25 mg de pembrolizumab. Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirreceptor PD-1. **Indicações terapêuticas** – KEYTRUDA em monoterapia está indicado, em adultos, para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático); no tratamento adjuvante de adultos com melanoma em estadio III com envolvimento de gânglios linfáticos que foram submetidos a ressecção completa; em primeira linha de carcinoma do pulmão de células não-pequenas (CPCNP) metastático cujos tumores expressam PD-L1 com TPS≥50% (sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK) e em combinação com quimioterapia contendo platina e pemetrexado no tratamento em primeira linha do CPCNP não escamoso metastático em adultos cujos tumores não tenham mutações positivas EGFR ou ALK; CPCNP localmente avançado ou metastático com um TPS ≥1% e que receberam pelo menos um esquema de tratamento prévio com quimioterapia (doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK devem também ter recebido terapêutica alvo); linfoma de Hodgkin clássico (LHC) refratário ou recidivado, que falharam transplante autólogo de células estaminais (ASCT) e tratamento com brentuximab vedotina (BV), ou que não são elegíveis para transplante e falharam BV; carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que recebem tratamento prévio com quimioterapia contendo platina e para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS- combined positive score ≥10); carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um TPS ≥ 50% e quando existe progressão durante ou após o tratamento com quimioterapia contendo platina. **Posologia e modo de administração** – 200 mg administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas. Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano para o tratamento adjuvante de melanoma. Doentes com CPCNP devem ser selecionados para o tratamento com base na expressão de PD-L1 no tumor, confirmada por um teste validado. **Contraindicações** – Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis – Advertências e precauções especiais de utilização** – Pembrolizumab mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário, que podem afectar mais que um órgão ou sistema simultaneamente incluindo casos graves e fatais. A maioria das reações adversas relacionadas com o sistema imunitário foram reversíveis e resolvidas com a interrupção do pembrolizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidado de suporte; segurança avaliada em 3830 doentes com melanoma avançado, CPCNP, LHC, ou carcinoma urotelial, sendo as reações adversas mais frequentes fadiga, prurido, erupção cutânea, diarreia, náuseas, maioria Grau 1 – 2; reações adversas mais graves foram imunitárias ou relacionadas com perfusão. As reações adversas mais frequentes de pembrolizumab em combinação com quimioterapia (platina e pemetrexado) foram náuseas (47%), anemia (37%), fadiga (38%), neutropenia (22%), apetite diminuído (21%), diarreia (20%) e vômito (19%). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 47% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 37% para quimioterapia isolada. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com pembrolizumab ou quimioterapias administradas isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas nos ensaios clínicos com a terapêutica combinada. KEYTRUDA deve ser interrompido definitivamente se toxicidade de Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas com hormonas de substituição, se a dose de corticosteroides não puder ser reduzida para $\leq 10\text{ mg}$ de prednisona/ dia ou equivalente em 12 semanas, toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Grau 0-1 em 12 semanas após última dose ou ocorrer segunda vez acontecimento de Grau ≥ 3 . Pneumonia: Grau 2 suspender; Grau 3-4, ou recorrente, interromper definitivamente; Colite, Grau 2 ou 3 suspender, Grau 4 interromper definitivamente; Nefrite Grau 2 com creatinina $>1,5 - 3 \times$ LSN suspender, Grau ≥ 3 com creatinina ≥ 3 vezes o LSN interromper definitivamente; Endocrinopatias, Hipofisite sintomática, Diabetes tipo 1 com hiperglicemia Grau >3 ou cetoacidose, Hipertiroidismo de Grau $>3 -$ suspender; Endocrinopatia de Grau 3 ou Grau 4 interromper tratamento, só se melhorar para Grau 2 ou inferior, controlada com substituição hormonal pode ser considerada continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides; Hipotiroidismo gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento. Hepatite: suspender se AST ou ALT $>3 - 5 \times$ LSN ou bilirrubina total $>1,5 - 3 \times$ LSN (Grau 2); interromper definitivamente AST ou ALT $>5 \times$ LSN ou bilirrubina total >3 vezes o LSN (Grau >3), metástases hepáticas com aumento Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT $\geq 50\%$ durante ≥ 1 semana; Reações relacionadas com a perfusão: Grau 3 ou 4 interromper definitivamente toxicidade hematológica, em doentes com LHC suspender até as reações adversas recuperarem para Grau 0-1. Miocardite grau 3-4 suspender definitivamente; a segurança de reiniciar tratamento com pembrolizumab após miocardite imunitária não é conhecida. Notificados casos uveíte, artrite, miosite, miocardite, pericardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténica, anemia hemolítica, sarcoidose e encefalite, meningite asséptica, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). Para sinais ou sintomas de SSJ e NET, suspender pembrolizumab, referenciar o doente referenciado a unidade especializada para avaliação e tratamento; Se for confirmada SSJ ou NET, interromper definitivamente pembrolizumab. Risco de rejeição de órgão sólido pode aumentar. Casos de doença de enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e doença hepática veno-oclusiva em doentes com LHC sujeitos a HSCT alogénico após pembrolizumab; casos de GVHD aguda em doentes com LHC e história de HSCT alogénico tratados com pembrolizumab. KEYTRUDA sem ajuste posológico para doentes idosos, compromisso renal ligeiro ou moderado ou compromisso hepático ligeiro; não estudado em doentes pediátricos, compromisso renal grave, compromisso hepático moderado ou grave. Dados limitados de segurança e eficácia em doentes com melanoma ocular ou doentes com LHC de idade superior a 65 anos. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** – Não foram realizados estudos de interação medicamentosas, não sendo esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas por pembrolizumab ser eliminado por catabolismo. Evitar o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores antes de iniciar pembrolizumab; podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias. Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas ou excreção no leite materno. Pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)**: Merck Sharp & Dohme B.V. **Data da Revisão do texto**: 01/2019. Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações contactar o titular da AIM ou o seu representante local, Merck Sharp & Dohme, Lda.



Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700 | Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360
Copyright © 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. | Todos os direitos reservados. | PT-KEY-00001 03/2019

* Consultar RCM actualizado para informação adicional e detalhada de cada indicação.