

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

■ Artigo de revisão:

- Neoplasias primárias múltiplas: uma revisão

■ Artigo de consenso:

- *Patient Blood Management em Oncologia – é possível?*

■ Artigos de investigação original

- Existe necessidade de realizar estadiamento axilar na totalização de mastectomia por carcinoma ductal *in situ*?
- Os desafios da oncofertilidade: o contexto português
- Tratamento cirúrgico de lipossarcoma retroperitoneais: análise retrospectiva de fatores de prognóstico

■ Imagens em Oncologia:

- Síndrome de Stewart-Treves

Índice

Editorial	3
Paulo Cortes	
Conselho editorial	4
Artigo de revisão:	
■ Neoplasias primárias múltiplas: uma revisão	5
<i>Filipa Macedo, Filipa Pinho, Nadine Saraiva, Nuno Bonito, Luísa Pinto, Francisco Gonçalves</i>	
Artigo de consenso:	
■ <i>Patient Blood Management</i> em Oncologia – é possível?	15
<i>Alexandra Santos, Ana Oliveira, Ana Raimundo, Andreia Coelho, Andreia Monteiro, António Araújo, António Moreira, António Nunes, Cândida Fonseca, Carla Caldeira, Carlos Barros, Daniel Silva, Deolinda Pereira, Dialina Brilhante, Diana Mendes, Encarnação Teixeira, Fernando Barata, Fernando Silva, Gabriela Sousa, Hélder Mansinho, Herlander Marques, Isabel Branco, João Freire, Joaquim Andrade, José Cotter, José Costa, José Guimarães, Luísa Santos, Rosa Ferreira, Susana Rodrigues, Tânia Fonseca, Venceslau Hespagnol</i>	
Artigos de investigação original:	
■ Existe necessidade de realizar estadiamento axilar na totalização de mastectomia por carcinoma ductal <i>in situ</i> ?	23
<i>Cátia Ribeiro, Pedro Antunes, Ana Mesquita, Pedro C. Martins, Mariana Peyroteo, Alexandre Sousa, Nuno Coimbra, Conceição Leal, Joaquim Abreu de Sousa</i>	
■ Os desafios da oncofertilidade: o contexto português	29
<i>Gustavo Paiva Monteiro, Isa Peixoto, Noémia Afonso, António Araújo</i>	
■ Tratamento cirúrgico de lipossarcoma retroperitoneais: análise retrospectiva de fatores de prognóstico	37
<i>Alexandre Sousa, Pedro Martins, Mariana Afonso, Sofia Conde, Ana Ferreira, Marta Soares, José Dinis, Flávio Videira, Jorge Guimarães dos Santos, Augusto Moreira, Matilde Ribeiro, Joaquim Abreu de Sousa</i>	
Imagens em Oncologia	
■ Síndrome de Stewart-Treves	47
<i>Nuno Almeida Costa, Mariana Afonso</i>	

ISSN 2182-8067

Direção

Presidente: Dr. Paulo Cortes

Vogal: Dra. Joana Ribeiro

Secretário: Dra. Noémia Afonso

Vogal: Dr. Nuno Bonito

Tesoureiro: Dra. Paula Jacinto

Vogal: Dra. Ana Joaquim

Assembleia Geral:

Presidente: Dra. Ana Martins

Vogal: Dra. Ana Raimundo

Vogal: Dra. Cláudia Vieira

Conselho Fiscal:

Presidente: Dra. Camila Coutinho

Vogal: Dr. Andre Mansinho

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

Por um projeto comum

A **Sociedade Portuguesa de Oncologia** é uma associação médica que se dedica ao estudo e investigação em Oncologia. Orgulhamo-nos do nosso percurso de mais de 35 anos a promover o desenvolvimento da Oncologia em Portugal, em todas as suas vertentes.

Uma das grandes apostas da nossa Sociedade no último ano foi a criação de um projeto colaborativo entre profissionais de diferentes especialidades, que se constituíram como Grupos de Trabalho e se dividiram em áreas que consideramos fundamentais no presente e no futuro da Oncologia: Dados em Oncologia, Sobreviventes de Cancro, Cuidados de Suporte e Paliativos, Tumores Hereditários e Prevenção.

Os projetos que estes Grupos estão a desenvolver assentam em três pilares fundamentais: conhecimento científico, apoio a profissionais de saúde e benefícios para a população. A nossa missão é fazer da SPO a referência na área da Oncologia, seja como entidade agregadora e de disseminação de informação científica, promoção de boas práticas e formação, como uma voz ativa na comunidade através de ações que beneficiem os doentes oncológicos, familiares, cuidadores e demais cidadãos afetados pelo cancro.

Um plano estratégico que tem em vista o impacto contínuo da SPO comunidade científica, profissionais de saúde e população em geral.

Queremos ser a entidade que a todos une e move. Por essa razão, o desenvolvimento desta iniciativa, mais do que uma aposta, pareceu-nos uma necessidade de forma a contribuir para mais e melhores cuidados de saúde em Oncologia.

Um plano ambicioso, mas realista. Temos o privilégio de atravessar uma época que abre novos horizontes, muito promissores, mas que traz, também, grandes desafios, só possíveis de ultrapassar com a colaboração de todos. A SPO, enquanto sociedade médica científica, tem um papel determinante na concretização deste desígnio que, afinal, é universal.

Juntos elevaremos a qualidade da Oncologia em Portugal. Só assim será possível mudar, como desejamos, a realidade do cancro no país. Contamos com todos e com cada um.

Paulo Cortes

Presidente da Sociedade 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
Miguel Abreu
Miguel Barbosa
Olga Sousa
Raquel Catarino
Ricardo Ribeiro
Rui Dinis
Víctor Farricha

Artigo de revisão

Neoplasias primárias múltiplas: uma revisão

Multiple primary cancers: an overview

Autores:

Filipa Macedo
Filipa Pinho
Nadine Saraiva
Nuno Bonito
Luísa Pinto
Francisco Gonçalves

Afiliação:

Filipa Macedo
Portuguese Oncology Institute of Coimbra
Filipa Pinho
Braga Hospital
Nadine Saraiva
Portuguese Oncology Institute of Coimbra
Nuno Bonito
Portuguese Oncology Institute of Coimbra
Luísa Pinto
Braga Hospital
Francisco Gonçalves
Braga Hospital

Conflitos de interesse:

Sem conflitos de interesse.

Financiamento:

Não se aplica.

Autor para correspondência:

Filipa Castro Macedo
Av. Bissaya Barreto 98, 3000-075
Email: filipa.c.macedo@gmail.com
Tel: +351 916842232

Resumo

A prevalência de doentes que vivem após o diagnóstico de cancro tem vindo a aumentar devido ao aumento da sua incidência, melhoria dos tratamentos e aumento da sobrevivência. O risco de neoplasias primárias subsequentes deve ser esperado devido ao efeito dos factores de risco comportamentais e genéticos, efeitos adversos das terapias, aumento da sensibilidade de diagnóstico e envelhecimento. A prevalência de neoplasias primárias múltiplas situa-se entre 0,7 e 11,7% e os doentes com um cancro tem um risco 20% maior comparativamente com a população geral. Mama, coloretal e próstata são os locais de maior prevalência de tumores múltiplos devido à sua elevada incidência e sobrevivência global.

Com este artigo pretendemos rever o tema das neoplasias múltiplas e sumarizar as mais frequentes síndromes que levam a neoplasias múltiplas.

Palavras-chave: neoplasias primárias múltiplas, síndromes hereditários associados a cancro, cancro da mama, cancro coloretal

Abstract

The prevalence of patients living after a diagnosis of cancer has increased due to the rising incidence, better treatments and improved survival rate. The risk of further primary cancers might be expected to be rising because of the persisting effects of genetic and behavioural risk factors, long-term side-effects of chemo and radiotherapy, increased diagnostic sensitivity, and aging. The prevalence of multiple primary cancers is between 0.7% and 11.7%, and cancer patients have a 20% higher risk of new primary cancer compared with the general population. Breast, colon-rectum, and prostate are the sites with highest prevalence of multiple tumours since these tumours have higher incidence and longer survival.

In this paper we review the theme of multiple tumours and summarise the most frequent cancer syndromes that lead to multiple tumours.

Keywords: multiple primary neoplasms, hereditary cancer syndromes, breast cancer, colorectal cancer

Introduction

Multiple primary tumours are a major cause of mortality and morbidity amongst patients that have survived after the treatment of a first cancer.¹ Advances in early detection, treatment and supportive care have led to a record number of cancer survivors or individuals living with cancer.² Cancer survivors amount to more than 3% of the population in Western Europe.³

Multiple primary cancers comprise two or more primary histologically distinct malignancies occurring in the same individual, which originate in a primary site or tissue and are neither an extension, nor a recurrence or metastasis.⁴ They were firstly described by Billroth in 1889 and later described by Warren and Gates in 1932.⁵

Multiple primary cancers generally fall into two categories: synchronous, in which the cancers occur at the same time (within 6 months), and metachronous, in which the cancers follow in sequence more than 6 months apart).^{6,7} If a patient has a cancer diagnosis at an early stage and a subsequent cancer is detected, it is more likely to be a second primary than a recurrence. Some literature consider the time limit for this type of diagnosis as 2 months instead of 6 months.^{6,7}

Risk factors for the development of multiple primary cancers: genetic predisposition to cancer; the usual carcinogenic or cancer-promoting aspects of lifestyle, hormonal and environmental factors; treatment of the previous primary cancer (iatrogenic risks associated with chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy); increased surveillance of cancer survivors; and ageing.^{1,2,4,8} When a person is genetically predisposed to develop cancer, it will happen earlier in life than a person who develops cancer sporadically.⁶ The mechanisms involved in the occurrence of multiple primary malignancies are not yet elucidated; however, microsatellite instability (MSI) was observed to occur more frequently in cases of multiple primary cancers than in sporadic cancers.⁹⁻¹¹ Some alterations are necessary for both the establishment and the maintenance of the oncogenic state; therefore, they are logical drug targets.¹² They are the gain-of-function mutation; the amplification or overexpression of an oncogene; the loss-of-function mutation; the deletion or epigenetic silencing of a tumour suppressor gene and the non-oncogenes.¹² The subset of oncogenes whose inhibition can lead to tumour cell death, differentiation, arrest or senescence are of great clinical interest as targets for cancer therapeutics, such as imatinib and Philadelphia chromosome (BCR-ABL), erlotinib and epidermal growth factor receptor (EGFR), trastuzumab and human epidermal growth factor receptor (HER2), bevacizumab and vascular endothelial growth factor (VEGF).¹³ Targeting non-kinase oncogenes, such as RAS and MYC, has proven more difficult. Tumour suppressor genes act to provide the cellular restraints necessary to prevent aberrant growth and survival, or genomic instability.¹² The loss of tumour suppressor genes results in the removal of these restraints leading to tumorigenesis.¹² Finally, the tumorigenic state depends on the activities of a wide variety of genes and pathways, many of which are not inherently oncogenic themselves.¹⁴ These are essential to support the oncogenic phenotype of cancer cells but are not required to the same degree for the viability of normal cells.¹⁴ Non-oncogene genes fall into two categories, tumour intrinsic (e.g. DNA damage, mitotic stress or hypoxia), and tumour extrinsic (e.g. angiogenesis or stromal support).¹² All these alterations are usually somatic events, although germline mutations can predispose a person to heritable or familial cancer.¹⁵

Regarding second tumours due to chemotherapy, the main agents responsible for new diseases are: a) alkylating agents, leading to acute myeloid leukaemia at 1–2 years after the start of chemotherapy and peaking 5–10 years after treatment; b) topoisomerase II inhibitors, responsible for leukaemia, M4 and M5 subtypes involving monocytes; and c) anthracyclines, when given in a high dose, increase the risk of developing leukaemia, non-Hodgkin lymphoma and epidermal cancers.¹⁶

Methods

The authors reviewed the theme of multiple tumours and summarised the most frequent cancer syndromes that lead to them. A PubMed search was made (“multiple primary neoplasms” [All Fields]), focusing on reviews written in English during the last 10 years. A total of 446 articles were obtained. Exclusion criteria were articles related to metastatisation, haematology, no relation to multiple cancers, no relation to cancer, and rare cancers not related to syndromes. Finally, a revision of the bibliography of the main articles was performed.

Epidemiology

Cancer patients have a 20% higher risk of new primary cancer compared with the general population.⁴ Approximately one-third of cancer survivors aged > 60 years were diagnosed more than once with another cancer.⁴ In the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) study, 10% of patients, from a total of 2.7 million cancers, developed a second cancer. Of the individuals who had multiple primaries, 20% were synchronous and 80% were metachronous. Overall, approximately 10% of patients had more than one cancer.⁸

The prevalence of multiple primary cancers is estimated to be between 0.7% and 11.7%.¹⁷ Even a study performed in 1966 revealed that 3.7% of cancers were discovered simultaneously in the same host.¹⁸ From the cancer survivors diagnosed with more than one primary malignant tumour, 74% had two or more cancers of different primary sites, whereas 26% were from the same site.² In autopsies, 3.1% occult second primary cancers were revealed in different organs or tissues.⁷ Additionally, clinically apparent second primary cancers in different organs or tissues were observed at an average annual incidence rate of 10.9 per 1,000.⁷

Localisations

Urinary bladder is the initial primary cancer site with the highest percentage of individuals with multiple primary cancers, followed by oropharynx and corpus/uterus. Liver cancer has the fewest multiple primary occurrences.⁸ A risk factor for hepatocellular carcinoma shared with other types of cancer is primary biliary cirrhosis.¹⁹

Breast, colon-rectum and prostate are the sites with the highest prevalence of multiple tumors.² This is expected because the proportion of multiple tumours is higher for those cancers with high incidence and long survival.²⁰ The female breast

is the site with the highest percentage of individuals with more than one primary of the same site.² Among males, the most frequent site for a second or later primary is the prostate followed by the colon and rectum.² For females, the most frequent second or later sites are breast, the female genital system and the colon and rectum.² For both male and female survivors, there is a higher frequency of having later tumours of the same sites as the first tumour, as well as tumours in the most frequent sites of cancer, such as the prostate in men and the breast in women.² Cancers of the same site occur more frequently within 5 years of the original diagnosis, and the most likely time for a second or later tumour of a different site to occur is between 5 and 10 years from the diagnosis of the primary tumor.² As expected, there is an association between the risk of developing subsequent cancers and patient survival.⁸

Urinary bladder cancer patients have an elevated risk of subsequent cancers of the kidney and other urinary organs.⁸ Oropharynx cancer patients have an increased risk for cancer of the esophagus.⁸ Some risk factors for oral cavity cancer are shared with other types of cancer, such as tobacco, alcohol and human papillomavirus (HPV).²¹ HPV has been identified in approximately 23.5% of oral cavity cancer cases.²² The most commonly detected HPV in head and neck squamous cell carcinoma is HPV-16, followed by HPV-18, HPV-31 and HPV-33.²¹ The prognostic significance of HPV in pre-cancerous oral lesions is not clear.²¹

Kidney and renal pelvis cancer patients have an elevated risk of multiple primary cancers at the same or proximal site, as well as in the bladder.⁸ Colon and rectum cancer patients have a significant risk of subsequent cancer of the colon.⁸ For a first cancer of the corpus and uterus, the risk of multiple primaries of the bladder and other urinary organ diseases is elevated.⁸ In breast cancer cases, a significantly increased risk for subsequent cancer of the corpus uteri was observed and interpreted as the common shared risk factors, such as low parity, early menarche and late onset of menopause.³

Interestingly, patients with multiple malignancies demonstrated improved 5-year survival compared to patients with corresponding solitary malignancies.¹⁰ It is unclear whether these patients have some manner of increased tumour resistance or if these survival rates were simply necessary for the development of multiple cancers in the first place.¹⁰

Breast cancer

As far as breast cancer is concerned, patients can have synchronous multiple primaries (multicentric cancer of the same breast or synchronous contralateral breast cancer) and metachronous contralateral or ipsilateral tumors.⁶ The decision regarding primary treatment must be made if these are ipsilateral recurrences or new primaries.⁶ Generally, contralateral breast cancers are new primaries; they are not metastases.⁶ The incidence of contralateral breast cancer is approximately 8% among patients who do not have inherited susceptibility to breast cancer (the inherited susceptibility risk of developing contralateral breast cancer may be as high as 40–50% by age

70).⁶ For female breast cancer, the risk of contralateral breast cancer is 3% after 5 years.²³

Patients undergoing breast-conserving surgery are just as likely to develop an ipsilateral breast cancer as they are a contralateral breast cancer.²⁴ Clinicians consider cancers to be a recurrence when they arise in the same quadrant of the breast or the same site as the primary.²⁴ One study defined new primaries as different histologies or different locations in the breast, and recurrences as the same histologies or the same locations in the breast.²⁴ The increased risk of a subsequent cancer located in the anatomical sites of the oesophagus, stomach, lung or thyroid is suggestive of a late effect of local radiotherapy of the breast tumor.²⁴

The breast cancer susceptibility genes 1/2 (*BRCA1/2*) are tumour suppressor genes involved in pathways important for controlling DNA damage.²⁵ The mechanisms by which *BRCA1/2* mutations lead to cancer of the breast and ovaries are not fully understood; however, *BRCA1* and *BRCA2* mutations increase breast and ovarian cancer risks substantially enough to warrant risk reduction surgery.²⁵ In addition to breast and ovarian cancer in women, and breast and prostate cancer in men, *BRCA1* and *BRCA2* carriers may be at higher risk for additional malignancies, such as gastric cancer.²⁶ The risk for gastric cancer is reported to be 4-fold greater in *BRCA1* mutation carriers and at least 2-fold greater in *BRCA2* mutation carriers.²⁷ There is little information about the nature and frequency of *BRCA2* constitutional mutations in families selected for the coexistence of breast and stomach cancers.²⁸ Male breast cancer and prostate cancer are higher in *BRCA2* compared to *BRCA1* carriers.²⁶ Concerning penetrance, the cumulative risks by age 70 years are 55% for breast cancer in *BRCA1* and 47% for *BRCA2* mutation, and 39% for ovarian cancer for *BRCA1* and 17% for *BRCA2* mutation carriers.²⁹ Mutations in exon 2 of the *BRCA1* gene had significantly lower penetrance compared with mutations of exons 11, 13 and 20. The median age for the diagnosis of breast cancer was 55 years for the exon 2 mutation, 47 years for exon 11 and 41 years for exon 13.³⁰ All of these patients had an indication to perform risk-reducing bilateral mastectomy and salpingo-oophorectomy³¹ (Table 1).

Colorectal cancer

The incidence of multiple primary cancers identified in the colon and rectum is approximately 2–5%.³² This incidence increases to 10–20% in patients with familial adenomatous polyposis, hereditary non-polyposis, colorectal cancer and ulcerative colitis.³²

The rates reported for metachronous colon tumours range from 0.5% to 9% and for synchronous colon tumours from 2% to 10%, depending on the methodological approach and length of follow-up.³³ Stage distribution of the synchronous colorectal cancers and second tumours of metachronous cancers is better than that of single tumors.^{29,30} The time intervals between the diagnosis of index and metachronous cancers varied obviously, and they can range from 8 months to 20 years.³⁴

Finan et al.³⁵ reported that synchronous colorectal cancers were missed in 58% of patients at pre-evaluation (24% were identified by intra-operative evaluation and 34% were identified in post-operative specimen). The identification of tumours in the proximal colon by colonoscopy can be limited by obstruction of lesions in the distal colon.³⁶ In these cases, intra-operative palpation or intra-operative colonoscopy are essential.³⁶ The identification of two cancers is mandatory to decide the surgical approach, since synchronic colon cancer can be managed with one extensive resection or with two separate resections.³⁷ A total colectomy could be necessary if both the right and left sides of the colon are affected.³⁷

Important mutations identified in colorectal cancer are:

- Mutations in the *BRAF* gene, an oncogenic kinase, are found in about 10% of patients.³⁸ These mutations are associated with shorter progression-free survival and overall survival.³⁸
- Mutations in *KRAS*, an oncogene that encodes a binding protein of the EGFR pathway, are found in 35–45% of colorectal cancers.³⁹ Mutations are negative predictors of response to anti-EGFR antibodies (cetuximab and panitumumab).³⁹
- Mutations in *PTEN*, a tumour suppressor gene involved in the homeostatic maintenance of PI3K/*Akt* signalling from EGFR activation.⁴⁰ *PTEN* expression and mutational rate was reported to be lower in left-sided (distal) colon cancer compared to right-sided (proximal) cancers.⁴⁰ The role of *PTEN* as a prognostic factor is controversial.⁴⁰
- Mutations in *PIK3CA*, the catalytic subunit of PI3K, have been reported in 10–20% of colon cancer.⁴¹ In RAS wild-type colon cancer, *PIK3CA* mutations have been associated with a worse clinical outcome and with a negative prediction of a response to targeted therapy by anti-EGFR monoclonal antibodies.⁴¹
- MSI is due to an abnormal DNA mismatch repair, which is unable to correct errors that occur during DNA replication.⁴² This creates novel microsatellite fragments. Colon cancers due to MSI are predominantly formed in the proximal colon, have a better prognosis and are hereditary. However MSI is present in 13% of sporadic colon cancer cases.⁴²

Cancer syndromes

Many families have at least a few members who have had cancer.⁴³ In these cases, the cancer is caused by an abnormal gene that is being passed along from generation to generation.⁴³ Only about 5–10% of all cancers result from an abnormal gene (mutation) inherited from a parent (inherited cancer).⁴³

An inherited cancer susceptibility is suspected in families with the following characteristics: two or more relatives with the same type of cancer on the same side of the family; several generations affected; earlier ages of cancer diagnosis than what is typically seen for that cancer type; individuals with multiple primary cancers; the occurrence of cancers in one family, which are known to be genetically related (such as breast and ovarian cancer); and the occurrence of non-malignant conditions and cancer in the same person and/or family (e.g. Marfanoid habitus and medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia type 2B).⁴⁴

Cancers derived from inherited gene mutations tend to occur earlier in life than cancers from acquiring mutations, because acquiring two mutations in the same gene takes longer than acquiring one.⁴³

Some examples of family cancer syndromes are: (Table 1)

- Hereditary breast and ovarian cancer syndrome:** these cancers were found at younger ages and some of the women had more than one cancer (some had breast cancer in both breasts and some had both breast and ovarian cancer).^{44,45} The responsible genes are *BRCA1*, *BRCA2* and *BRCA3* (this last gene has not yet been identified but is attributed when women have the syndrome based on cancer history but do not have mutations in *BRCA 1* or *2*).^{44,45} This syndrome can also lead to fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer, gastric cancer, male breast cancer pancreatic cancer and prostate cancer.^{44,45} The risk of breast and ovarian cancer tends to be higher with *BRCA1* mutations.^{44,45} Male breast cancer, pancreatic cancer and prostate cancer are more common with *BRCA2* mutations.^{44,45}
- Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) or Lynch syndrome:** this syndrome leads to an increased risk of colorectal cancer. HNPCC also leads to a high risk of endometrial cancer and is linked to cancer of the ovary, stomach, small intestine, pancreas, brain, ureters and bile duct.⁴⁵ HNPCC can be caused by mutations in several genes, including *MLH1*, *MSH2*, *MLH3*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* and *TGFBR2* (most are involved in DNA repair).⁴⁵ Males with HNPCC have virtually a 100% chance of developing colorectal cancer by age 70.⁴⁵ Women appear to have a higher lifetime risk of endometrial cancer (42–60%) than colorectal cancer (54%).^{45,46} In both men and women whose first tumour is not treated with subtotal colectomy, the risk of developing a second primary colorectal cancer is 30% within 10 years after the original surgery, and 50% within 15 years.⁴⁵ Women with HNPCC have a 9–12% lifetime risk of developing ovarian cancer.²⁶ The distinctive characteristics of HNPCC compared with sporadic colorectal cancer are: the average age of onset is approximately 45 years (63 years in the general population); there is poverty of adenomatous colonic polyps; the proximal colon is the preferred site (60–70%) and there is significant risk for synchronous and metachronous cancers; the progress from adenoma to carcinoma occurs more rapidly (2–3 years); these tumours are often poorly differentiated; and these lesions are associated with a better prognosis than sporadic colon tumors.⁴⁴
- Familial adenomatous polyposis (FAP):** this accounts for approximately 1% of hereditary colorectal cancer.⁴⁴ FAP is characterised by the development of hundreds to thousands of adenomatous polyps throughout the colon and rectum, with an extremely high lifetime risk of colon cancer.⁴⁴ It is caused by germline mutations in the *APC* gene.⁴⁴ The clinical diagnosis of FAP is made if an individual has more than 100 colorectal adenomas.⁴⁴ The average age of colorectal cancer diagnosis is 39 years.⁴⁵ Historically, the

presence of both colonic and extracolonic features has been referred to as Gardner syndrome.^{46,47} Individuals with FAP can develop extracolonic malignancies: gastric adenomas and fundic gland polyps are common but the associated risk for cancer is small; the adenomas that form in the second and third portions of the duodenum represent an increased risk (4–12%) for malignancy; papillary thyroid carcinoma occurs in approximately 2% of individuals with FAP (most often in females); and other cancers include hepatoblastoma in children, pancreatic carcinoma and central nervous system tumors.⁴⁴

4. **Li-Fraumeni syndrome:** this is a rare syndrome associated to sarcoma, leukaemia, brain cancers, cancer of the adrenal cortex and breast cancer.⁴⁴ The cancers most often occur in childhood, and people affected with this syndrome can have more than one cancer in their lifetime.⁴⁴ They also seem to be at higher risk of cancer from radiotherapy.⁴⁴ This syndrome is caused by inherited mutations in the *p53* gene, which is a tumour suppressor gene. (When normal, *p53* induces the apoptosis of abnormal cells.)⁴⁴
5. **Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1):** the major endocrine features of MEN1 are parathyroid adenomas, entero-pancreatic endocrine tumours, and pituitary tumors.⁴⁵ The diagnosis of MEN1 is made in a person with two of the three major endocrine tumors.⁴⁵ Familial MEN1 is defined as at least one MEN1 case plus at least one first-degree relative with one of these three tumors.⁴⁵ It is caused by germline mutations in the *MEN1*

gene (it acts like a tumour suppressor gene).⁴⁵ Primary hyperparathyroidism is the most common, occurring in 80–100% of patients by the age of 50. Pancreatic islet cell tumours, usually gastrinomas and insulinomas, and less commonly VIPomas (vasoactive intestinal peptide), glucagonomas and somatostatinomas, are the second most common endocrine manifestation, occurring in 30–80% of patients by the age of 40.⁴⁴ Non-functional tumours of the entero-pancreas, some of which produce pancreatic polypeptide, are seen in 20% of patients. Approximately 15–50% of MEN1 patients will develop a pituitary tumor.⁴⁴

6. **Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2):** this is characterised by medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, and/or primary hyperparathyroidism.⁴⁵ MEN2 has been divided into three subtypes depending on the clinical features: MEN2A, MEN2B and familial medullary thyroid carcinoma.⁴⁵ MEN2A classically comprises medullary thyroid cancer in 100% of affected individuals, pheochromocytoma in 50% and primary hyperparathyroidism in 15–30%.⁴⁴ In MEN2B the average age of tumour onset is 10 years younger than MEN2A; primary hyperparathyroidism is not clinically manifest, and other features, such as marfanoid habitus and mucosal neuromatosis, are present.⁴⁴ Familial medullary thyroid carcinoma is defined as the presence of medullary thyroid cancer in the absence of pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism.⁴⁴ MEN2 are caused by germline mutations of the *RET* proto-oncogene.⁴⁴

Table 1. Principle cancer syndromes.

Syndrome	Gene	Incidence	Cancer	Suspicion criteria	Screening
Hereditary breast and ovarian cancer syndrome	<i>BRCA 1</i> <i>BRCA 2</i>	1/300–800 (Ashkenazi:1/40)	Breast, ovary, melanoma, prostate, pancreatic, gastric	<ul style="list-style-type: none"> - Breast cancer <50 years - Male breast cancer - Ovarian cancer - Two primary breast cancers - Triple negative breast cancer < 60 years - Combination of pancreatic cancer and/or prostate cancer with breast cancer, and/or ovarian cancer - Breast cancer diagnosed at any age in an individual of Ashkenazi Jewish ancestry - Two or more relatives with breast cancer, one under age 50 - Three or more relatives with breast cancer at any age - A previously identified <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> pathogenic variant in the family 	Annual breast MRI and/or mammogram starting between the ages of 25 and 29 years old.

Table 1. Continuation.

Syndrome	Gene	Incidence	Cancer	Suspicion criteria	Screening
Lynch syndrome	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EPCAM	1/660–2000	Uterine, colon, ovary, pancreatic, gastric, small intestine, CNS, renal, sebaceous	<p>Revised Bethesda Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CRC diagnosed at < 50 years - Synchronous or metachronous CRC or other Lynch syndrome-associated tumours - CRC with MSI-high pathologic-associated features diagnosed at < 60 years old - CRC or Lynch syndrome-associated tumours diagnosed in at least one first-degree relative < 50 years old - CRC or Lynch syndrome-associated tumours at any age in two first-degree or second-degree relatives <p>Amsterdam Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 family members, one of whom is a first-degree relative of the other two, with a confirmed diagnosis of CRC - Two affected generations - > 1 CRC diagnosed before age 50 years <p>Amsterdam II Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 family members (one of whom is a first-degree relative of the other 2) with HNPCC-related cancers - Two affected generations - > 1 HNPCC-related cancers diagnosed before age 50 years 	Annual colonoscopy beginning at the age of 25 years old or 5–10 years before the earliest case in the family.
Familial adenomatous polyposis	APC	1/10,000	Colon/rectum, gastrointestinal, papillary thyroid cancers	<ul style="list-style-type: none"> - 0–99 adenomatous colon polyps, or >100 polyps diagnosed at an older age than that expected for FAP (age 35–40 or older) 	Annual colonoscopy in patients and first-degree relatives at the age of 12–14 years. Annual upper endoscopy and neck ultrasonography starting at the age of 25–30 years.
Li-Fraumeni syndrome	P53	Unknown	Breast, sarcomas, uterine, thyroid, colon, renal	<ul style="list-style-type: none"> - A proband with a sarcoma diagnosed before age 45 years AND - A first-degree relative with any cancer before age 45 years AND - A first- or second-degree relative with any cancer before age 45 years or a sarcoma at any age 	Annual mammography (+ MRI) starting at 25–30 years old Consider whole-body MRI.

Table 1. Continuation.

Syndrome	Gene	Incidence	Cancer	Suspicion criteria	Screening
MEN1	<i>MEN1</i>	2/100,000	Primary hyperparathyroidism, pancreatic islet-cell tumours, anterior pituitary tumours	<ul style="list-style-type: none"> - Two or more primary MEN1 tumour types, - Family members of a patient with a clinical diagnosis of MEN1, the occurrence of one of the MEN1-associated tumours 	<p>Calcium, PTH and prolactin dosing, 24-hr urinary metanephros, renin and aldosterone starting at 10 years old.</p> <p>Neck ultrasonography if calcium elevated.</p> <p>2-yearly MRI abdomen.</p> <p>2-yearly non-contrast MRI pituitary.</p> <p>Low dose CT chest at age 18 or at time of diagnosis.</p>
MEN2	<i>RET</i>	1/35,000	Medullary thyroid carcinomas, (MTC), pheochromocytomas, mucosal neuromas	<ul style="list-style-type: none"> - Distinctive facies including lip mucosal neuromas resulting in thick vermilion of the upper and lower lip, mucosal neuromas of the lips and tongue, medullated corneal nerve fibres, marfanoid habitus - A patient with a personal/family history of MTC - A patient with a personal/family history of pheochromocytoma - Infants or young children with Hirschsprung disease - Patients with cutaneous lichen amyloidosis 	<p>Yearly blood tests for ionised calcium and parathyroid hormone levels, beginning in childhood.</p> <p>Yearly blood tests for catecholamines and catecholamine metabolites (metamachine and normetanephine), beginning in childhood.</p> <p>MRI or CT of the abdomen to detect pheochromocytomas, every 4 to 5 years or when abnormal catecholamine or metamachine levels are detected.</p>

Table 1. Continuation.

Syndrome	Gene	Incidence	Cancer	Suspicion criteria	Screening
Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL	1/36,000	Renal-cell carcinomas, retinal and CNS hemangioblastomas, pheochromocytomas	<ul style="list-style-type: none"> - Retinal angioma, especially in a young individual - Spinal or cerebellar hemangioblastoma - Adrenal or extra-adrenal pheochromocytoma - Renal cell carcinoma, if the individual is younger than age 47 years or has a personal or family history of any other tumour typical of VHL - Multiple renal and pancreatic cysts - Neuroendocrine tumours of the pancreas - Endolymphatic sac tumours - Multiple papillary cystadenomas of the epididymis or broad ligament 	<p>Annual paediatric examinations and ophthalmoscopy until the age of 5 years.</p> <p>From 5 to 14 years, annual plasma-metamachine and plasma-normetanephine tests + annual hearing examinations.</p> <p>MRI of the CNS and abdomen between the ages of 8 and 14 years.</p> <p>After the age of 15 years, individuals should be referred to: annual ophthalmoscopy in dilation; annual neurological examination; every 2 years: MRIs of the CNS, including the inner ear; annual ultrasound/MRI of the abdomen; annual plasma-metamachine, plasma-normetanephine, and plasma-chromogranin A tests; and annual hearing examination at a Department of Audiology.</p>

Adapted from Orphanet.

CNS – central nervous system; CRC – colorectal cancer; CT – computed tomography; FAP: familial adenomatous polyposis; HNPCC – hereditary non-polyposis colorectal cancer; MEN – multiple endocrine neoplasia; MRI – magnetic resonance imaging; MSI – microsatellite instability; MTC – medullary thyroid carcinomas; PTH – parathyroid hormone; VHL – Von Hippel-Lindau.

Conclusion

Given that cancer is a disease associated with aging, as the population ages and cancer survival lengthens, the growing number of survivors with multiple malignant primary tumours will become an increasingly important medical issue, particularly among the elderly.

Studies on multiple primary cancers have several challenges; for example: rigorous cancer registry information and differential diagnosis (which will permit the separation of initial primary cancers from subsequent new primaries from metastases and from recurrences); the availability of medical record information because occasionally the clinical processes are destroyed; the need for a large population base, which sometimes requires the participation of multiple centres; a long-term registry because it takes time for multiple cancers to occur; patients lost to follow-up because they've moved to another geographic area; and the time it takes to perform the studies.

Information regarding multiple primaries is important to clinicians and cancer patients during medical management following initial treatment, and in the efforts to minimise the iatrogenic effects of cancer therapy identified through analyses of multiple primaries.

The possibility that multiple primary cancers exist must always be considered during pretreatment evaluation. Screening procedures are especially useful for the early detection of associated tumours, preferably before clinical manifestations occur. The early diagnosis of secondary malignancies should not be neglected in patients treated for a primary malignancy. Good communication between patients and doctors is essential; doctors should give warnings regarding the risk of developing secondary malignancies after the primary treatment and patients should advise the doctors of the occurrence of any new symptoms.

There are no accepted clinical counselling guidelines or action plans for familial cancer at large. Familial clustering of cancer has been one of the main avenues to the understanding of cancer aetiology and the signal of the involvement of heritable genes. Recently, the introduction of next-generation sequencing technology in testing for hereditary cancer susceptibility has allowed the testing of multiple cancer susceptibility genes simultaneously.⁴⁸

Genetic counsellors are an essential part of the cancer risk assessment team, helping the medical team select the most appropriate test and interpret the often complex results. Genetic counsellors obtain an extended family history; counsel patients on the available tests and the potential implications of results for themselves and their family members; explain to patients the implications of the test results; and assist in testing family members at risk.

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.

All authors named in this study meet the criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), assuming full responsibility for the integrity of the work and final approval of the version to be published.

References

1. Canto L, Basso T, Villacis R, Giacomazzi J, Ashton-Prolla P, Waddington M. Genomic alterations in patients showing multiple primary tumours and family history of cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(4):165-166.
2. Mariotto A, Rowland J, Ries L, Scoppa S, Feuer E. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(3):566-571.
3. Rosso S, Terracini L, Ricceri F, Zanetti R. Multiple primary tumours: incidence estimation in the presence of competing risks. *Popul Health Metr.* 2009;7:5.
4. Soerjomataram I, Coebergh J. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol.* 2009;471:85-105.
5. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358-1414.
6. Howe H, editor. *A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States.* North American Association of Central Cancer Registries (New Jersey); 2002.
7. Schottenfeld D. The epidemiology of multiple primary cancers. *CA Cancer J Clin.* 1977;27(4):233-240.
8. Hayat M, Howlader N, Reichman M, Edwards B. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist.* 2007;12:20-37.
9. Irimie A, Cadariu P, Burz C, Puscas E. Multiple Primary Malignancies – Epidemiological Analysis at a Single Tertiary Institution. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(1):69-73.
10. Williamson C, Paravati A, Ghassemi M, et al. Five simultaneous primary tumours in a single patient: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2015;8:432-438.
11. Horii A, Han HJ, Shimada M, et al. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumours of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res.* 1994;54:3373-3375.
12. Luo J, Solimini N, Elledge S. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.* 2009;136(5):823-837.
13. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer. *Science.* 2002;297:63-64.
14. Solimini NL, Luo J, Elledge SJ. Non-oncogene addiction and the stress phenotype of cancer cells. *Cell.* 2007;130:986-988.
15. Croce C. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:502-511.
16. Vega-Stromberg T. Chemotherapy-induced secondary malignancies. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):353-361.

17. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:79-83.
18. Spratt J, Hoag M. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg*. 1966;164:775-784.
19. Sanyal A, Yoon S, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;15(4):14-22.
20. Rosso S, Angelis R, Ciccolallo L, et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):1080-1094.
21. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt M, Mohammad S. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J. Maxillofac. Oral Surg*. 2011;10(2):132-137.
22. Kreimer A, Clifford G, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-475.
23. Gao X, Fisher S, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1038-1045.
24. Smith T, Lee D, Turner B, Carter D, Haffty B. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2002;48(5):1281-1289.
25. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*. 2006;25:5864-5874.
26. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2007;96:11-15.
27. Cavanagh H, Rogers K. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;13(1):16.
28. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott R, Lubinski J. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer*. 2002;87:888-891.
29. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-1333.
30. Al-Mulla F, Bland J, Serratt D, Miller J, Chu C, Taylor G. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the BRCA1 gene. *J Clin Pathol*. 2009;62(4):350-356.
31. Mau C, Untch M. Prophylactic surgery: for whom, when and how. *Breast Care*. 2017;12:379-384.
32. Yoon J, Lee S, Ahn B, Baek S. Clinical characteristics of multiple primary colorectal cancers. *Cancer Res Treat*. 2008;40(2):71-74.
33. Rennert G, Robinson E, Rennert H, Neugut A. Clinical characteristics of metachronous colorectal tumours. *Int J Cancer*. 1995;60(6):743-747.
34. Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, et al. Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 2004;8:97-100.
35. Finan P, Ritchie J, Hawley P. Synchronous and 'early' metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Br J Surg*. 1987;74:945-947.
36. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis P, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*. 1990;156:163-166.
37. Mekenkamp L, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer*. 2010;103:159.
38. Barras D. BRAF mutation in colorectal cancer: an update. *Biomark Cancer*. 2015;7(1):9-12.
39. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18(37):5171-5180.
40. Molinari F, Frattini M. Functions and regulation of the PTEN gene in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2013;3:326.
41. Cathomas G. PIK3CA in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2014;4:35.
42. Boland C, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-2087.e3.
43. Berger AH, Pandolfi PP. Cancer susceptibility syndromes. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. 2011; 161-172. Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins.
44. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2000;23:6445-6470.
45. Lindor N, McMaster M, Lindor C, Greene M. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes – second edition. *J Nat Cancer Inst Monogr*. 2008;38:1-93.
46. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1998;81:214-218.
47. Gardner E, Richards R. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953;5:139-147.
48. Stanislaw C, Xue Y, Wilcox W. Genetic evaluation and testing for hereditary forms of cancer in the era of next-generation sequencing. *Cancer Biol Med*. 2016;13(1):55-67.

Artigo de consenso

Patient Blood Management em Oncologia – é possível?

*Patient Blood Management – is its application possible
in oncology?*

Autores:

Alexandra Santos¹, Ana Oliveira², Ana Raimundo³, Andreia Coelho⁴, Andreia Monteiro⁵, António Araújo⁶, António Moreira^{7,8}, António Nunes^{9,10}, Cândida Fonseca^{9,11,12}, Carla Caldeira¹³, Carlos Barros¹⁴, Daniel Silva¹⁵, Deolinda Pereira¹⁶, Dialina Brilhante^{9,17}, Diana Mendes¹⁸, Encarnação Teixeira¹⁹, Fernando Barata^{20,21}, Fernando Silva²², Gabriela Sousa^{23,24}, Hélder Mansinho^{25,26}, Herlander Marques²⁷, Isabel Branco¹⁷, João Freire⁷, Joaquim Andrade²⁸, José Cotter^{29,30,31}, José Costa³², José Guimarães^{28,33,34,35}, Luísa Santos³⁶, Rosa Ferreira³⁷, Susana Rodrigues¹⁷, Tânia Fonseca³⁸, Venceslau Hespahnho^{39,40,41}

Afiliação:

¹Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Department of Immuno-hemotherapy Portugal. ²Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Department of Immuno-hemotherapy, Lisboa, Portugal. ³Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Department of Medical Oncology, Porto, Portugal. ⁴Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Department of Hematology, Vila Real, Portugal. ⁵Centro Hospitalar Barreiro e Montijo, Department of Immuno-hemotherapy, Lisboa, Portugal. ⁶Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Department of Medical Oncology, Porto, Portugal. ⁷Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil, Department of Medical Oncology, Lisboa, Portugal. ⁸Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil, Clinical Research Unit, Lisboa, Portugal. ⁹Anemia Working Group Portugal, Lisboa, Portugal. ¹⁰Hospital das Forças Armadas, Imunohemoterapia (Transfusion Medicine) Department, Lisboa, Portugal. ¹¹Hospital São Francisco Xavier - Centro Hospitalar de Lisboa

Resumo

Patient Blood Management (PBM) é um método seguro que visa melhorar a gestão médico-cirúrgica dos doentes de modo a que o seu próprio sangue seja conservado. Cerca de 32 a 60% dos doentes oncológicos têm deficiência de ferro, a maioria tem anemia e, por isso, é importante discutir estratégias que evitem o uso excessivo de sangue e redução da progressão de tumores e recorrência do cancro. Neste artigo de posicionamento, um grupo de especialistas em conjunto com a Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia (AWGP) discute o programa PBM em hematologia e oncologia tendo em conta diversos fatores que são atualmente utilizados para aprovar os tratamentos em uso, baseados nas últimas informações atualizadas das orientações internacionais do National Comprehensive Cancer Network® (NCCN).

Palavras-chave: sangue; terapias; artigo de posicionamento; oncologia

Abstract

Patient blood management (PBM) is a safe approach aiming to improve a patient's medical and surgical management in ways that boost and conserve their own blood. Approximately 32% to 60% of oncology patients have iron deficiency – the majority of whom are anaemic – therefore, it is important to discuss strategies to avoid excessive blood usage and the reduction of tumour progression and cancer recurrence. In this position paper experts together with the Anaemia Working Group Portugal discussed a PBM program in haematology and oncology, taking into account several factors that are currently used to approve the applied therapies, based on the latest reviewed information of the National Comprehensive Cancer Network®.

Keywords: blood; therapies; position paper; oncology

Introduction

Iron deficiency is the most common and extensive nutritional disorder in the world.¹ It is equally prevalent in industrialised and developing countries, constituting a public health condition of epidemic proportions.

The anaemia prevalence in Europe ranges from 11% to 16% for males and 15% to 28% for females. Taking into consideration the aging population, it is important to note that anaemia prevalence increases with age. Also, pre-operative anaemia prevalence is much more pronounced than in the general population.² A change in routine anaemia management in elective surgical patients may have a sustainable impact on improved outcomes for many patients as well as a considerable health economic improvement every year.

Ocidental, Internal Medicine Department & Hospital Dia, Lisboa, Portugal. ¹²Universidade Nova de Lisboa, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal. ¹³Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Department of Immuno-hemotherapy, Lisboa, Portugal. ¹⁴Maternidade Alfredo da Costa, Department of Obstetrics and Gynecology, Lisboa, Portugal. ¹⁵Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Department of Gynecology, Coimbra, Portugal. ¹⁶Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Department of Oncology, Porto, Portugal. ¹⁷Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil, Department of Hematology, Lisboa, Portugal. ¹⁸Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Department of Immuno-hemotherapy, Lisboa, Portugal. ¹⁹Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Department of Pneumology, Pneumology Oncology Hospital Dia, Lisboa, Portugal. ²⁰Department of Pneumology, Coimbra Central Hospital, Coimbra, Portugal. ²¹Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, Portugal. ²²Grupo Português Genito-Urinário, Lisboa, Portugal. ²³Department of Medical Oncology, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal. ²⁴Portuguese Society of Oncology, Portugal. ²⁵Department of Hematology-Oncology, Hospital Garcia de Orta, Lisboa, Portugal. ²⁶Grupo de Investigação do Cancro Digestivo, Portugal. ²⁷Department of Medical Oncology, Hospital de Braga, Braga, Portugal. ²⁸Department of Clinical Hematology, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal. ²⁹Department of Gastroenterology, Hospital da Senhora da Oliveira-Guimarães, Portugal. ³⁰University of Minho School of Medicine, Braga, Guimarães, Portugal. ³¹Portuguese Society of Gastroenterology, Portugal. ³²Department of Pneumology, Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal. ³³Hospital São João and School of Medicine, Porto, Portugal. ³⁴Universidade do Porto, Clinical Hematology, Porto, Portugal. ³⁵Portuguese Society of Gastroenterology, Portugal. ³⁶Department of Immuno-hemotherapy, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal. ³⁷Department of Gastroenterology, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal. ³⁸Medical Department, OM Pharma/Vifor Pharma, Lisboa, Portugal. ³⁹Department of Pneumology, Centro

Iron deficiency and anaemia reduce the work capacity of individuals and entire populations, with serious economic consequences and obstacles.

According to the World Health Organization (WHO), anaemia is defined when Hb levels are < 130 g/L in men, < 120 g/L in women and < 110 g/L in pregnant women,^{1,3} with iron deficiency being one of its major causes.

In Portugal, anaemia and iron deficiency are highly prevalent and largely undiagnosed. According to the EMPIRE study, the prevalence of anaemia in Portugal was 19.9%; 84% of cases of which were previously undiagnosed.⁴

About 32% to 60% of oncology patients have iron deficiency – the majority of whom are anemic.^{5,6} In this particular population of patients, anaemia has multiple causes; for example, bleeding, nutritional deficiencies or kidney failure, or it may be the result of a combination of factors.^{7,8} Cancer and chemotherapy can also lead to anaemia.⁹ Hence, decisions on the immediate correction of anaemia should first be based on a careful evaluation of the iron supplies, to ensure adequate iron deficiency treatment is provided. Depending on individual characteristics, the severity of the anaemia and the presence of comorbidities, the treatment approach may involve iron supplementation, erythropoietin-stimulating agents (ESAs) or packed red blood cells (PRBC) transfusion.

In 2010, the World Health Assembly (WHA) – the decision-making body of WHO – recommended the patient blood management (PBM) program to its member states.¹⁰ The concept of PBM has practical implications in reducing blood usage, namely transfusions, improving patient outcomes and reducing hospital costs.¹⁰

PBM is a safe way of using medical and surgical techniques to prevent anaemia and to reduce haemorrhaging, while also improving the patient's quality of life, disease free survival and the reduction of tumour progression and cancer recurrence.^{2,11}

The Society for the Advancement of Blood Management (SABM) has designed a matrix that translates to each patient as the 'decision-maker center'.¹² For each patient, there is one personalised treatment. PBM is a patient-focused approach, as it encourages discussion and explores possible management options¹³ (Figure 1).

The introduction of PBM in WHO member states has resulted in successful strategies in Australia, the United States and parts of Europe.¹³

The well-established concept of PBM in other medical fields, such as surgery, might be of relevance to haematology and oncology patients.¹⁴ This population has particular characteristics and constitutes a unique challenge. Moreover, few data on PBM are available.

The present consensus resulted from an experts' meeting at which a PBM program was discussed for possible implementation in the diagnosis and therapeutics of anaemia in oncology patients with solid tumours or lymphomas for whom chemotherapy is proposed.

Methods

The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) regularly updates its guidelines on chemotherapy-induced anaemia, and these were adopted as a frame of discussion by an expert group who met on 17 September 2016 in Lisbon, Portugal. This meeting was endorsed by the Anaemia Working Group Portugal (AWGP), the Portuguese Society of Oncology (SPO) and the Portuguese Association of Immuno-Hemotherapy (APIH). The aim of this meeting was to discuss a PBM program in haematology and oncology patients and review the latest version of the NCCN guidelines.¹⁵ Following the meeting,

Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

⁴⁰Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal. ⁴¹Portuguese Society of Pneumology, Portugal.

Conflitos de interesse:

The authors declare no conflict of interest. Tânia Fonseca is employed by OM Pharma/Vifor Pharma, Portugal.

Financiamento:

OM Pharma/Vifor Pharma provided financial support for the scientific editorial work.

Autor para correspondência:

Dialina Brilhante,
IPO Lisboa, FG-EPE; Rua
Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa
Email: dbrilhante@ipolisboa.min-saude.pt

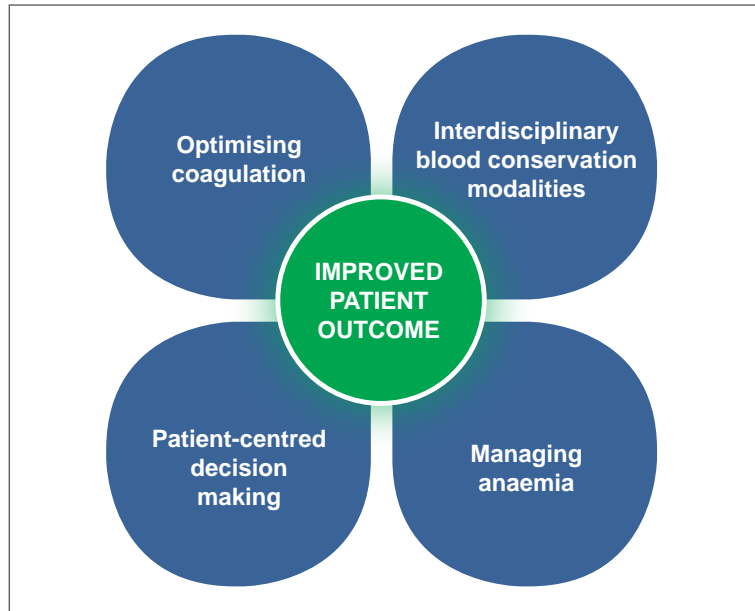


Figure 1. Patient-focused patient blood management approach (Society for the Advancement of Blood Management).³

all the experts reviewed the proposed consensus document on the new version of NCCN.⁶

The outcome was a Portuguese consensus document that includes recommendations for the diagnosis and treatment of anaemia and iron deficiency in patients with solid tumours or lymphomas treated with chemotherapy. All recommendations are category 2A, unless otherwise specified (based on NCCN Categories of Evidence and Consensus).⁶

Discussion

Screening evaluation

Between 32% and 60% of cancer and cancer chemotherapy patients have anaemia caused by iron deficiency, and most of these are anaemic.^{5,6} In such patients, anaemia might have multiple causes (bleeding, haemolysis, hereditary disease, kidney failure or nutritional deficiency) or be the result of a combination of causes;^{7,8} the disease itself or treatment can also lead to anaemia⁹ (Figure 2).

Iron metabolism is a complex process in which hepcidin is the main homeostasis regulator.¹⁶ Hepcidin is a peptide made of 25 amino acids and is upregulated in chronic inflammation scenarios, such as oncologic and autoimmune diseases, thus contributing to the development of chronic anaemia. Other factors that contribute to hepcidin upregulation include iron bioavailability, erythropoiesis and hypoxia.¹⁶

Bearing in mind these scenarios and the prevalence of anaemia in Portugal, the experts at the meeting concluded that anaemia and iron deficiency in oncology patients is often under-diagnosed and under-treated.

The experts agreed on the importance of proactively evaluating iron metabolism parameters in all patients with solid tumours or lymphomas, prior to chemotherapy treatment.

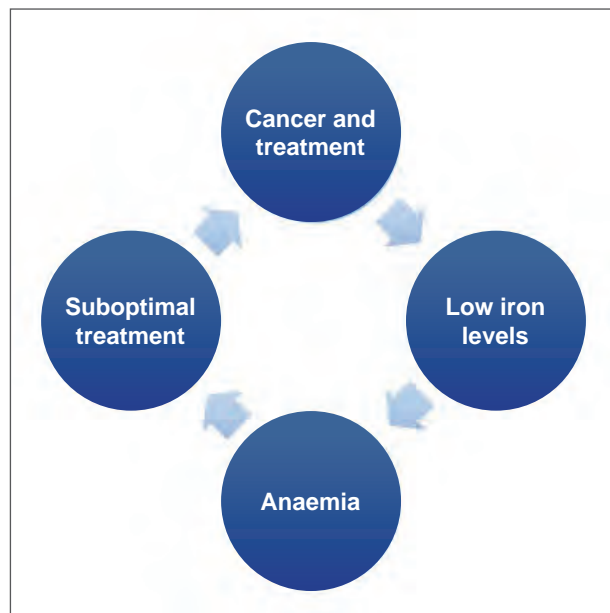


Figure 2. Anaemia cycle in a cancer patient.

When low, ferritin is diagnostic of iron deficiency. However, it is an acute phase reactant and may be falsely elevated in which case the percentage of transferrin saturation determines the need for iron.

The authors agree that the initial assessment of iron should be based on the following correct interpretations:

- Full blood count;
- Reticulocyte count (absolute number or percentage);
- Reticulocyte Hb content (CHr);
- Iron metabolism parameters (ferritin, percent transferrin saturation);
- C-reactive protein (CRP);
- Vitamin B12 and folates.

Further research is needed for hepcidin and soluble transferrin receptors as potential biomarkers for iron supplies.

Iron deficiency

Iron deficiency can be defined as absolute or functional.¹⁷ Absolute iron deficiency occurs when iron supplies are so low that iron is not available for the production of Hb. The absence of iron compromises erythropoiesis, resulting in ferropenic anaemia.¹⁸ Functional iron deficiency (iron restricted erythropoiesis) is defined by a low transferrin saturation with normal or high ferritin caused by the upregulation of hepcidin, which inhibits iron absorption and iron release from circulating macrophages.¹⁷

According to the NCCN updated guidelines (Cancer and Chemotherapy-Induced Anaemia) if the cause of anaemia is cancer-related inflammation and/or myelosuppressive che-

motherapy (for solid tumours or lymphoma), it is necessary to assess the cause of anaemia in order to determine the initial treatment.⁴ The authors agreed that these guidelines could be a basis for developing a national consensus document. Thus, the latest version of these guidelines was discussed at the meeting¹⁵ and the updated NCCN guidelines were taken into account in the preparation of this document.⁶ As shown in Figure 3, the following approach is proposed.

The authors also agree that all patients should have absolute or functional iron deficiency treatment and iron intravenous (IV) supplementation should be the first step in this treatment.

The various iron deficiency and anaemia treatment options are as follows:

Iron supplementation

Anaemia correction and iron supply replacement in patients with iron deficiency is achieved through iron supplementation, which can be administered orally or intravenously. In Portugal and Europe (excluding Switzerland), only 31% of oncology patients have iron supplementation treatment, most of which is delivered orally.¹⁹

A number of randomised studies have evaluated the efficacy of ferric carboxymaltose efficacy in treating iron-deficiency anaemia in different disease contexts.²⁰ According to the Summary of Product Characteristics (SmPC), ferric carboxymaltose is approved in Portugal for the treatment of iron deficiency in patients who are intolerant to, or respond poorly to, oral iron. The drug replenishes iron stores and corrects iron deficiency in various populations, including patients with chronic kidney disease, chronic heart failure, inflammatory bowel disease, intrauterine haemorrhage, postpartum anaemia or perioperative anaemia. IV ferric carboxymaltose is generally better tolerated than oral iron sulphate in patients with iron deficiency and those with or without anaemia. The most common side effects – mild to severe in intensity – are nausea, headache, dizziness, hypertension and injection site reaction.²⁰

In an 8-week randomised clinical trial in patients with indolent lymphoid malignancies, the average increase in the level of Hb in those receiving ferric carboxymaltose was significantly higher than in the control group (no anaemia treatment).²¹ A multicentre, non-interventional prospective study conducted in Germany, which was designed to evaluate ferric carboxymaltose use in oncology patients with anaemia and absolute or functional iron deficiency, showed that ferric carboxymaltose significantly improved Hb levels ($p < 0.0001$) from initial values.²² A pilot study that included 64 patients with chemotherapy-related anaemia and no absolute or functional iron deficiency, who were scheduled to receive chemotherapy and darbepoetin, showed that there was no difference in the Hb response rate between IV ferric gluconate 125 mg weekly or oral iron 30 mg daily. The increase in Hb levels was similar in both arms of treatment.²³

It was agreed that all patients with absolute and functional iron deficiency, with or without anaemia, should be treated. Although oral iron is frequently prescribed, it does not

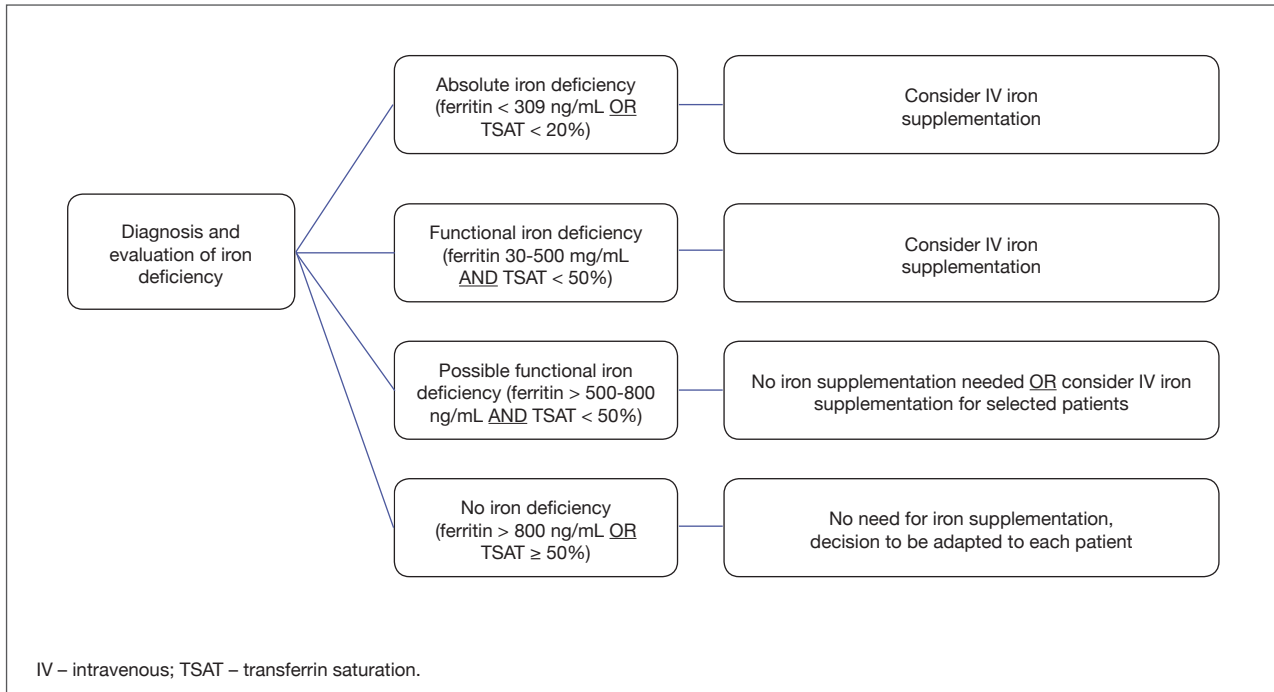


Figure 3. Evaluation and management of iron supplies in cancer patients.

provide bioavailability. The authors agree that IV iron supplementation should be considered as a first treatment, as studies suggest that this route of administration is more effective than oral iron.^{4,24} The authors also agreed that IV iron supplementation is normally under-used in this population.

Erythropoietin Stimulating Agents

This therapy, whose primary purpose is to avoid transfusions, has been shown to stimulate erythropoietin in patients with low RBC levels.⁴

However, the use of ESA therapy has been associated with an increased risk of thromboembolic events and a possible increase in tumour recurrence. It also reduces progression-free survival.^{3,14} Due to these risks, the US Food and Drug Administration (FDA) issued an alert in 2007 with substantial revisions of labelling that resulted in regulations on the use of ESA therapy. The FDA has been calling for a risk evaluation and mitigation strategy since 2010.

Iron deficiency can trigger thromboembolic events, some of which are associated with this therapy. Such outcomes can be prevented by conducting an iron metabolism study prior to treatment.²⁵

In five published studies, the efficacy of IV iron supplementation with ESA is superior to that of oral iron and ESA alone.¹⁹

Therefore, the authors believe that ESA therapy should only be restricted to patients with anaemia who are receiving concomitant chemotherapy and should always be given with IV iron supplementation.

Packed red blood cell transfusion

PRBC transfusion has the advantage of offering a rapid increase in Hb and haematocrit (Hct) levels in patients who require immediate correction of anaemia.⁶ However, there are some risks to this approach,^{3,14} including increased risk of infections,²⁶ thromboembolic events and reduced progression-free survival.¹⁴

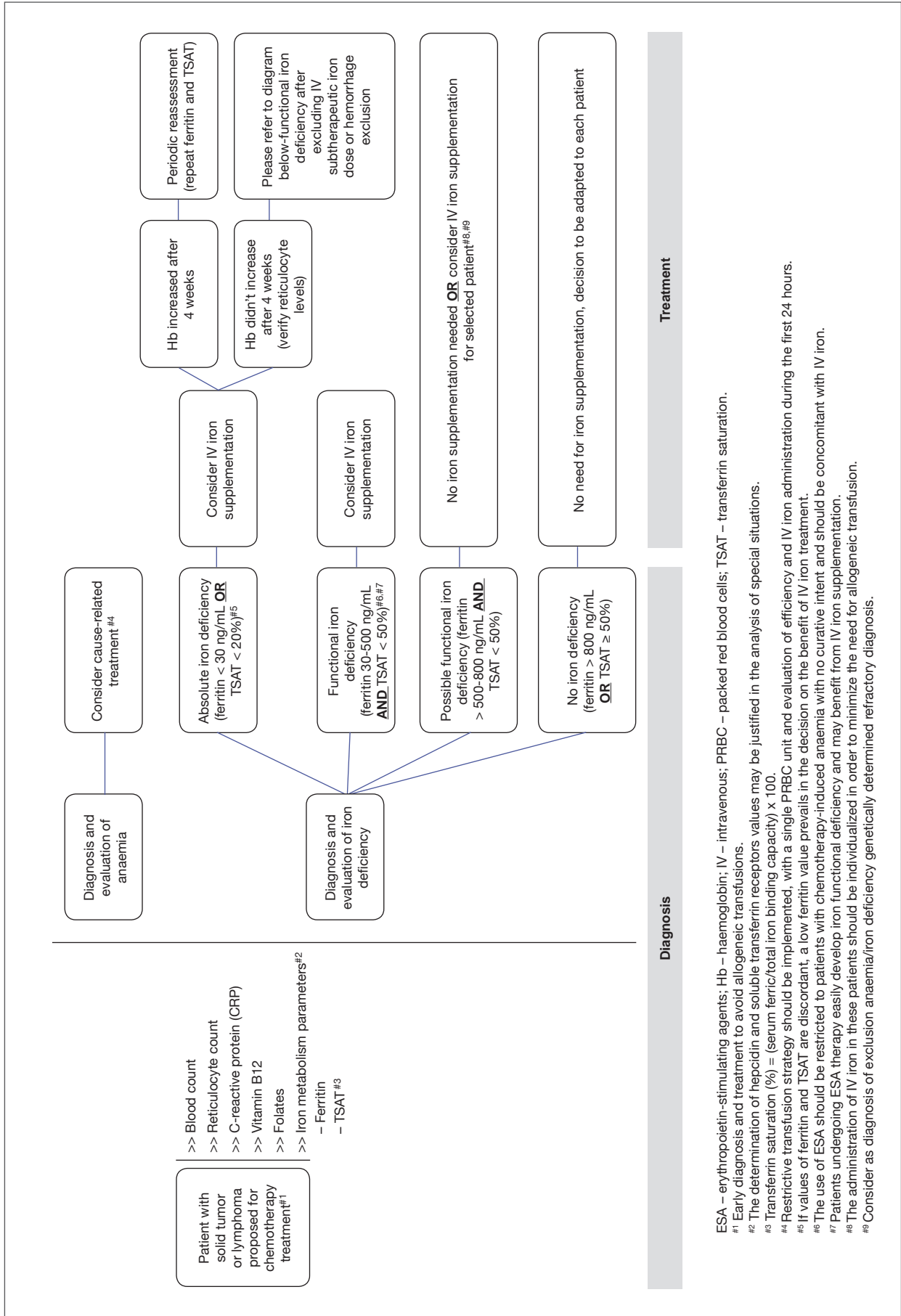
In patients considered for transfusion, according to Hb < 7, a restrictive strategy should be implemented, with a timely assessment of transfusion efficiency (whenever possible).

In a more logical and practical sense, safe practice requires that only one unit of PRBC should be prescribed, and monitoring maintained for 24 hours.^{25,27}

The authors agree on the need to evaluate iron supplies in all patients, bearing in mind the PBM approach and considering the different forms of anaemia. The following challenges arise for oncology patients:

- Will anaemia correction have implications for the prognosis?
- Will progression-free survival increase?
- Will infection situations be more easily resolved?
- Could hospitalisation rates be influenced?
- Will the need for transfusions be reduced?

Following the discussion, an algorithm for the diagnosis and treatment of oncology patients with iron deficiency and anaemia was proposed (Figure 4). This algorithm resulted from an adaptation of the NCCN guidelines (Chemotherapy-Induced Anaemia) to Portuguese clinical practice. The aim is to promote early diagnosis and treatment and thus avoid allogeneic



Diagnosis

Treatment

ESA – erythropoietin-stimulating agents; Hb – haemoglobin; IV – intravenous; PRBC – packed red blood cells; TSAT – transferrin saturation.
 #1 Early diagnosis and treatment to avoid allogeneic transfusions.
 #2 The determination of hepcidin and soluble transferrin receptors values may be justified in the analysis of special situations.
 #3 Transferrin saturation (%) = (serum ferric/total iron binding capacity) x 100.
 #4 Restrictive transfusion strategy should be implemented, with a single PRBC unit and evaluation of efficiency and IV iron administration during the first 24 hours.
 #5 If values of ferritin and TSAT are discordant, a low ferritin value prevails in the decision on the benefit of IV iron treatment.
 #6 The use of ESA should be restricted to patients with chemotherapy-induced anaemia with no curative intent and should be concomitant with IV iron.
 #7 Patients undergoing ESA therapy easily develop iron functional deficiency and may benefit from IV iron supplementation.
 #8 The administration of IV iron in these patients should be individualized in order to minimize the need for allogeneic transfusion.
 #9 Consider as diagnosis of exclusion anaemia/iron deficiency genetically determined refractory diagnosis.

Figure 4. Algorithm for the diagnosis and treatment of oncology patients with iron deficiency and anaemia.

transfusions in this population of patients. The first step is to perform a screening evaluation to assess the type of iron deficiency. Depending on the type of iron deficiency, a number of patient-focused treatments are proposed.

Experts also discussed the possibility of systematically recording the information obtained from the evaluation of the parameters analysed in oncology patients, for post-analysis. This could prove to be of great value in resolving such issues as: progression-free survival, global survival, time to tumour progression, global response rate, PRBC transfusions and vascular thromboembolic events.

Finally, the authors suggest that each health institution should be responsible for informing its patients on how anaemia and iron deficiency treatment can improve their quality of life.

Conclusions

Based on the expected saving of direct and indirect costs from an intelligent implementation of PBM, hospitals should support the PBM management with necessary resources.

In Portugal, the PBM concept is well established in surgical patients, demonstrating significant reductions in blood use and costs, and in improving patient quality of life. The same principles might be applied to patients with solid tumours or lymphomas proposed for chemotherapy. Thus, it is fundamental to:

- recognise and diagnose early iron deficiency and anaemia;
- assess iron supplies in all patients;
- identify vitamin B12 and folic acid deficits and correct their levels;
- treat absolute and functional iron deficiency, with or without anaemia;
- provide adequate treatment of iron deficiency through IV iron. In patients with chemotherapy-induced anaemia, with no curative intent, ESA can be used as a concomitant treatment to IV iron;
- prescribe a single PRBC with assessment of transfusion efficiency;
- implement a restrictive threshold for PRBC transfusions in agreement with national clinical recommendations and considering all applicable exceptions.

Acknowledgements

OM Pharma/Vifor Pharma, Lisboa-Portugal, provided financial support for the scientific editorial work.

The Anaemia Working Group Portugal would like to thank the contributions of all the KOL involved in this project. We also thank to W4Research, Lda., for the scientific editorial support.

References

1. Fonseca C, Robalo Nunes A, Marques F, et al. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*. 2015;46:470-478.
2. Hofman A, Norgaard A, Kurz J, et al. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU – A guide for health authorities. 2017. Luxembourg. Publications Office of the European Union. doi. 10.2818/54568.
3. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:653-663.
4. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of IV iron. *Ann Oncol*. 2012;23:1954-1962.
5. NCCN Guidelines version 2.2017 Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia 2016. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf (Accessed 5 December 2016.)
6. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:S5-13; quiz S28-30.
7. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J Clin Oncol*. 2008;26:1022-1024.
8. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta, and darbepoetin alpha in anemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-202, iii-iv.
9. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168:2377-2381.
10. Farmer SL, Trentino K, Hofmann A et al. A programmatic approach to patient blood management – reducing transfusions and improving patient outcomes. *Open Anesthesiol J*. 2015;9:6-16.
11. Society for the Advancement of Blood Management. <https://www.sabm.org> (Accessed 26 September 2016.)
12. Society for the Advancement of Blood Management. Improved Patient Outcomes. <https://www.sabm.org/sites/default/files/SABM-Matrix.pdf> (Accessed 26 September 2016.)
13. Peters J, Pendry K. Patient blood management: an update of current guidance in clinical practice. *Brit J Hosp Med*. 2017;78:88-95.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 1.2018 Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf (Accessed 21 November 2017.)
15. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Ver*. 2013; 93(4):1721-1741.

- ¹⁶ Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion*. 2012;52(7):1584-1592.
- ¹⁷ Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(2):109-116.
- ¹⁸ Ludwin H, Aapro M, Bokemeyer C, et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2197-2206.
- ¹⁹ Keating G. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015;75:101-127.
- ²⁰ Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol*. 2014;31:302.
- ²¹ Steinmetz T, Tschekne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol*. 2013;24(2):475-482.
- ²² Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-1307.
- ²³ Maffoda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25:2779-2786.
- ²⁴ Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1317-1326.
- ²⁵ Berger MD, Gerber B, Arn K, et al. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Haematologica*. 2012;97:116-122.
- ²⁶ Henry D, Dahl N, Auerbach M. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *Am J Hematol*. 2012;87:308-310.
- ²⁷ Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316:2025-2035.

Artigo de investigação original

Autores:

Cátia Ribeiro¹
 Pedro Antunes¹
 Ana Mesquita¹
 Pedro C. Martins¹
 Mariana Peyroteo¹
 Alexandre Sousa¹
 Nuno Coimbra²
 Conceição Leal²
 Joaquim Abreu de Sousa¹

Afiliação:

¹Service of Surgical Oncology of the Portuguese Institute of Oncology of Porto, FG EPE. ²Service of Pathologic Anatomy of the Portuguese Institute of Oncology of Porto, FG EPE

Conflitos de interesse:

Sem conflitos de interesse.

Financiamento:

Não se aplica.

Autor para correspondência:

Cátia Raquel Lopes Ribeiro
 Rua Gonçalo Mendes da Maia, n° 835, 3° C,
 4425-656 Pedrouços Maia
 Email: catia_r_ribeiro@hotmail.com
 Tfno.: 91508 95 82

Existe necessidade de realizar estadiamento axilar na totalização de mastectomia por carcinoma ductal *in situ*?

Do we still need axillary staging in the context of mastectomy after at least one breast conservative surgery for ductal carcinoma in situ?

Resumo

Objetivos: A biópsia de gânglio sentinela (BGS) está indicada quando se realiza uma mastectomia total por CDIS. Quando a mastectomia é efetuada após uma ou mais tentativas de cirurgia conservadora mamária (CCM), a necessidade de efetuar BGS é questionável. O objetivo deste trabalho foi determinar a taxa de *upgrade* histológico e os resultados da BGS nas doentes submetidas a totalização de mastectomia por CDIS.

Metódos: Estudo retrospectivo de uma série de casos de doentes submetidas a totalização de mastectomia e BGS por CDIS depois de pelo menos uma tentativa de CCM, entre 2008-2016.

Resultados: Foram analisados 1071 casos e selecionados 81 que cumpriam os critérios de inclusão. A mediana de idades foi de 55 anos. O diagnóstico foi realizado por exames de rastreio em 88,6% dos casos. Microcalcificações foram a apresentação mais frequente (78,8%). A totalização de mastectomia foi efetuada depois de 1 tentativa de CCM (mediana = 1). As margens de ressecção foram positivas em 46,9% dos casos. Foi identificada doença residual na peça de mastectomia em 65,4%. A taxa de *upgrade* pós-mastectomia foi de 4,9% (1 caso com microinvasão e 3 casos com foco de invasão). A mediana de GS isolados foi de 2 (0-5) e a taxa de metastização ganglionar (MG) foi nula.

Conclusões: Nesta amostra, a taxa de *upgrade* histológico foi baixa. Nos casos de *upgrade* a taxa de metastização ganglionar foi nula. Estes achados sugerem que o estadiamento ganglionar pode ser omitido com segurança nas doentes com CDIS submetidas a totalização de mastectomia depois de tentativa CCM.

Palavras-chave: CDIS, mastectomia, câncer de mama, biopsia, câncer de mama conservador

Abstract

Goals: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is indicated when a mastectomy is performed by Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). When mastectomy is performed after one or more attempts of breast conservative surgery (BCS), the need to perform SLNB is questionable. The goal of this study was to determine the histological upgrade rate and SLNB results in this specific group of patients.

Methods: Retrospective study of a case series of patients submitted to total mastectomy and SLNB by CDIS after BCS between 2008 and 2016.

Outcomes: We analysed 1,071 cases and selected 81 that fulfilled the inclusion criteria. The median age was 55 years. The diagnosis was made by screening tests in 88.6% of the cases. Microcalcifications were the main presentation (78.8%). The mastectomy totalisation was performed after one attempt of BCS due to positive or

inadequate margins. The resection margins were positive in 46.9% of the cases. Residual disease in the mastectomy specimen was identified in 65.4%. The post-mastectomy upgrade rate was 4.9% (one case with microinvasion and three cases with invasion). The median number of sentinel nodes (SN) isolated were 2 (0-5) and the rate of lymph node metastasis was null.

Conclusions: *In this sample, the histological upgrade rate was very low. We didn't find lymph node metastasis in any case, even in those cases with upgrade to invasive carcinoma. These findings suggest that lymph node staging can be safely omitted in DCIS patients submitted to mastectomy after attempted BCS.*

Keywords: *DCIS, mastectomy, breast cancer, biopsy, breast conservative surgery*

Introduction

Breast cancer is the most frequent malignancy in women in developed countries and the incidence is still increasing. A breast cancer will be diagnosed in one of every eight women at some time during their life.¹

In a screening breast cancer program 18% of the carcinomas diagnosed are ductal carcinoma *in situ* (DCIS).^{2,3} Treatment of DCIS consists in breast conservative surgery (BCS) or mastectomy, depending on the extension of the DCIS and convenience of the patient, with or without immediate breast reconstruction.

Ductal carcinoma *in situ* cannot give rise to axillary metastases by definition. However, it is well demonstrated that there is a rate of positive sentinel lymph nodes in patients with the pre-operative diagnosis of DCIS that ranges from 0 to 18.6%.⁴

The indications for a sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with pure DCIS has been a matter of debate and are based on the risk for invasive breast cancer. Breast cancer guidelines still advise sentinel lymph node biopsy in patients with DCIS on core biopsy at high risk of invasive cancer or in case of mastectomy.⁵ Similar to other authors,^{6,7} we do not routinely offer SLNB in DCIS patients undergoing BCS. Sentinel lymph node biopsy is usually performed in a second stage surgery if definitive histopathology shows invasive cancer. A variable number of patients initially treated with BCS with pathologic findings of DCIS alone will do a mastectomy due to inadequate margins. We have questioned the need of an SLNB in this scenario. Assuming that the major part of the lesion has already been removed, the expected upgrade to invasive carcinoma should be very low and the rate of axillary metastasis even lower. Current data about this specific cohort of patients are limited to the *Melissa Pilewskie* work published in 2016.⁸

The aim of this study was to determine if the omission of the sentinel node biopsy is safe at the time of the mastectomy for DCIS in patients previously submitted to BCS.

Methods

Patient medical records were reviewed to identify patients treated at our institution with diagnosis of DCIS, from January

2008 to December 2016. In this search, 1071 patients with the diagnosis of DCIS were identified. Patients aged under 18 years with a diagnosis of invasive or microinvasive disease prior to mastectomy or those who underwent SLNB at a prior breast conservative surgery, were excluded from this study. After applying these criteria, our study sample was limited to 81 cases.

Microinvasive disease was defined as the extension of cancer cells beyond the basement membrane into adjacent tissues with no more than 1 mm in diameter. Positive margins were defined as ink on the tumor and insufficient margins were defined as ≤ 2 mm. A sentinel lymph node with isolated tumor cells (ITC) were considered a positive sentinel node.

Patients data, tumor characteristics, treatment, type and time of recurrence were extracted. Statistical analyses were performed using Statistical Package for the *Social Sciences* (SPSS), version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Nominal variables are presented as frequency or percentage and continuous variables as media or median. Descriptive analyses were performed using the t-test for continuous variables and Chi-squared test (or Fisher's exact test when appropriate) for categorical or nominal variables. All p values were two-sided, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Log-rank test and Cox regression analysis were used to conduct univariate and multivariate analyses to identify the risk factors of survival.

Outcomes

From an initial number of 1071 patients, we selected 81 patients that had an indication to mastectomy and SLNB due to positive or insufficient margins following at least one attempt of BCS.

Clinicopathologic features of the entire cohort are shown in Table 1. All patients were female, with a median age of 55 years (range 36–82 years). The majority of the patients 88.6% (n = 70) were referred to our hospital from the national screening breast cancer program. Most the patients (78.8% [n = 63]) had microcalcifications on the imaging study.

About 65% (n = 52) of the patients had an pathological size of the lesions greater than 20 mm but less than 50 mm; 18.8% (n = 15) had lesions > 50 mm; 11.3% (n = 9) had lesions between 10–20 mm and 5% (n = 5) lesions smaller than 10 mm.

Approximately, 42.6% (n = 29) of the lesions were located in the external quadrants (25% UEQ; 13.2% TEQ and 4.4% IEQ). The remaining lesions were distributed in 17.6% (n = 12) in a central location, 20.6% (n = 17) in the inner quadrants and 19.1% (n = 13) in the upper quadrant transition.

Ductal carcinoma *in situ* of intermediate and high grade was found in 35 patients (43.2%) and 39 patients (48.1%) respectively. The comedonecrosis was found in 53 patients (67.9%). The most common pathology showed cribriform pattern in 34.2% (n = 26) of the cases. Mixed, micropapillary and solid patterns were found in 28.9%, 14.5% and 10.5% of cases, respectively. Most of the patients had positive hormone receptors

Table 1. Clinicopathologic features of the entire cohort (n = 81).

Median age (range), years	55 (36–82)
Primary means of diagnosis DCIS	% (n)
Physical examination	11.4% (9)
Mammography	88.6% (70)
Missing	2
Imaging presentation	
Microcalcifications	78.8% (63)
Asymmetric density	5.0% (4)
Nodule	10.0% (8)
Others	6.3% (5)
Missing	1
Biopsy type	
Microbiopsy	87.6% (71)
Vacuum biopsy	4.9% (4)
Surgical	7.4% (6)
DCIS histology on lumpectomy	
Micropapillary	14.5% (11)
Papillary	7.9% (6)
Cribriform	34.2% (26)
Solid	10.5% (8)
Mixed	28.9% (22)
Others	3.9% (3)
Missing	5
Pathological lesion size	
1–10 mm	5.0% (5)
>10–20 mm	11.3% (9)
>20–50 mm	65.0% (52)
>50 mm	18.8% (15)
Missing	1
Nuclear grade	
Low	8.6% (7)
Intermediate	43.2% (35)
High	48.1% (39)
Comedonecrosis	
Yes	67.9% (53)
No	32.1 (25)
Missing	3
DCIS HR status	
Positive	73.2% (41)
Negative	26.8% (15)
Missing	25
DCIS ER status	
Positive	83.9% (47)
Negative	16.1% (9)
Missing	25
DCIS PR status	
Positive	73.2% (41)
Negative	26.8% (15)
Missing	25

Data are expressed as% (n) unless otherwise specified.

DCIS – ductal carcinoma *in situ*; ER – oestrogen receptor; HR – hormone receptors; PR – progesterone receptor.

73.2% (n = 41). The oestrogen receptor was positive in 83.9% of the cases and the progesterone receptor was positive in 73.2%.

The median number of BCS attempts prior to mastectomy was one (range one to three) Table 2. Mastectomy after BCS was done in 38 patients (46.9%) due to positive margins and in 43 patients (53.1%) due to insufficient margins. Residual disease was found in 53 patients (65.4%), being *in situ* disease in 49 patients (92.5%), microinvasive disease in 1.9% (n = 1) and foci of invasive carcinoma in 5.6% (n = 3). A positive margin was found to be a predictor of residual disease.

Pathological upgrade in the breast lesion was found in four patients (4.9%), which corresponds to three invasive carcinomas and one microinvasive carcinoma. No lymph node metastasis was found in any of the 81 cases (Table 2).

A subgroup analysis was performed between the group without histological upgrade and those with histological upgrade. The purpose of this analysis, obviously limited by the difference in cases between the two groups, was to find clinicopathological differences that justified the presence of upgrade. From the univariate analysis performed, we verified that all pathological upgrades were found in cases with DCIS > 20 mm in diameter, a micropapillary subtype was present in two of these patients and all patients were hormone receptor-positive. In the subgroup of patients without histological upgrade, only 17% (13) had lesions < 20 mm and 8.2% (5) of the cases had micropapillary subtype (Table 3).

The mean number of lymph nodes removed was two (zero to five) and no positive nodes were found, including ICT. Axillary lymph node dissection (ALND) was performed in two patients: in one patient because the sentinel node was not found, and in another patient for a false positive lymph node in the intraoperative examination (Table 2).

After a median follow-up of 51 months (0–108) there were no records of recurrences or deaths.

Discussion

Breast cancer treatment has dramatically changed in the last decade. A large study from Netherlands that included more than 900 patients concluded that SLNB should no longer be performed in patients diagnosed with DCIS undergoing BCS.⁷

Data from the International Breast Cancer Study Group (IBCSG)23-01 trial carried out in women with micrometastases in the Sentinel Node (SN), showed that there is no outcome benefit in performing a completion axillary clearance.⁹ These findings were in accordance with the ACOSOG Z-0011 trial, which showed that there is no benefit in clearing the axillary nodes when up to two SNs are involved provided that whole breast radiotherapy is administered.¹⁰ These data led the breast surgical oncology community to further limit axillary surgery.

A recent study showed that patients with a T1–T2 invasive breast cancer and at least three metastatic lymph nodes do not benefit from ALND after SLNB for specific and overall survival.¹¹ In 2014, Donker published the *AMAROS trial*. This trial showed comparable axillary control for patients with

Table 2. Surgical procedures and pathology results of the entire cohort (n = 81).

Number of BCS prior to mastectomy	
1	82.7% (67)
2	16.0% (13)
≥ 3	1.2% (1)
Margin status of final BCS prior to mastectomy	
Positive	46.9% (38)
Close	53.1% (43)
Residual disease on mastectomy	
No	34.6% (28)
Yes	65.4% (53)
Positive margins*	66.0% (35)
Close margins	34.0% (18)
DCIS	92.5% (49)
Microinvasive carcinoma	1.9% (1)
Invasive Carcinoma	5.6% (3)
	OR:18 CI 95% (3.9-92.7)
Any upgrade to invasive carcinoma	4.9% (4)
Final in-breast pathology	
DCIS	95.0% (77)
Microinvasive carcinoma	1.2% (1)
Invasive Carcinoma	3.7% (3)
Number of isolated SN	
0	1.2% (1)
1	35.8% (29)
2	42.0% (34)
3	11.1% (9)
≥ 4	9.9% (8)
Axillary surgery	
SLNB alone	97.5% (79)
SLNB and ALND**	1.2% (1)
ALND	1.2% (1)
Axillary pathology	
pN0	100% (81)

Data expressed as% (n) unless otherwise specified.

ALND – axillary lymph node dissection; BCS – breast-conserving surgery; DCIS – ductal carcinoma *in situ*; SLNB – sentinel lymph node biopsy; SN – sentinel node.

*Positive margins predicting residual disease (p < 0.001).

**Indication for ALND was in one patient because the sentinel node was not found and in the another patient for a false positive lymph node in an intraoperative imprint cytology not confirmed after pathologic evaluation.

T1-T2 primary breast cancer and clinical negative axilla with surgery or radiotherapy.¹² As there is no advantage in performing ALND even when the SN is positive, doubts can be raised on the real need of even performing SNB in patients with early breast cancer. In fact, there are some ongoing prospective, multicenter trials trying to give an answer to this question, such as the ongoing clinical trial *omitting sentinel node procedure in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy*.^{13,14,15} We also cannot forget the morbidity associated with every surgery. Despite a strong reduction in morbidity since the abandonment of the axillary dissection for nodal staging in patients with

early breast cancer and a clinically negative axilla, the complication rate associated with the SLNB procedure is underestimated.¹⁶ The lymphoedema will develop in 21% of women treated for breast cancer. It is four times more likely when axillary clearance is performed compared with the SLNB. However, it is still a problem in SLNB patients and seems to increase over time, at least up to 24 months after surgery.¹ Also, shoulder and arm impairments among sentinel node-negative patients occur in variable rates and cannot be neglected. A considerable number of patients still suffer from those impairments more than 2 years after surgery.¹⁷ Two well-known major trials, ALMANAC

Table 3. Comparison of clinical and pathologic features of DCIS among patients with and without an upgrade to invasive carcinoma (univariate analysis).

Clinical and pathologic features	Without Upgrade n = 77	With Upgrade n = 4	p value
Age (median)	52	46	p = 0.04
Primary means of diagnosis DCIS			
Physical examination	13.4% (10)	0	p = 0.6
Imaging	86.7% (65)	100% (4)	
Missing	2		
Micropapillary subtype	8.2% (5)	66.7% (2)	p = 0.03
Nuclear grade			
Low	7.8% (6)	25.0% (1)	p = 0.2
Intermediate	44.2% (34)	25.0% (1)	
High	48.1% (37)	50.0% (2)	
Lesion size			
1–10 mm	5.2% (4)	-	-
> 10–20 mm	11.8% (9)	-	
> 20–50 mm	63.2% (48)	100% (4)	
> 50 mm	19.7% (15)	-	
Missing	1	-	
Oestrogen-positive receptors	82.7% (43)	100% (4)	p = 0.5
Progesterone-positive receptors	71.2% (37)	100% (4)	p = 0.3
Number of BCS attempts			
1	81.8% (63)	100% (4)	p = 0.7
2	16.9% (13)	0	
> ou = 3	1.3% (1)	0	
Status of margins prior to mastectomy			
Close	54.5% (42)	25.0% (1)	p = 0.3
Positive	45.5% (49)	75.0% (3)	

Data are expressed as% (n) unless otherwise specified

BCS – breast-conserving surgery; DCIS – ductal carcinoma in situ.

and NSABP B-32, demonstrated persistent long-term problems with arm function, lymphoedema, and paresthesia following a sentinel node biopsy. In the ALMANAC trial, patients reported arm swelling (7%) and numbness (8.7%) and in the NSABP B-32 trial, arm numbness and impaired shoulder abduction was experienced by 8.1% and 13.2% of the patients, respectively.^{16,18}

SLNB is also being questioned in the subset of patients with microinvasion found on the final pathology report because of the relatively low number of positive sentinel nodes in those patients.^{19,20,21,22}

Personalising the care of cancer patients is difficult given the unclear oncologic benefit and comorbidities associated with some procedures. In this new era the decision-making process for adjuvant treatment is becoming increasingly dependent on the tumor biological features rather than on the axillary staging. This vision imposes the need to reduce invasive axillary procedures.

Melissa Pilewskie and colleagues, continue to advocate sentinel node biopsy at completion mastectomy in patients with DCIS

who underwent previous BCS. In their study, a histological upgrade rate of 8.6% was identified, 6.4% (n = 15) in the primary tumor and in 2.1% (n = 5) due to the presence of axillary metastasis in the sentinel node (three micrometastases and two macrometastases). However, in two of the five cases of positive sentinel node there was no invasive carcinoma in the previous pathologic evaluation, so we have to consider an insufficient pathologic evaluation. It should also be taken in account that three axillary dissections were performed and none of them had residual disease, causing increased morbidity.⁸

In contrast, our study showed a very small histological upgrade in patients submitted to mastectomy following at least one attempt at breast-conserving surgery (4.9%), and all the cases corresponding to primary tumor pathology.

Although there was a small number of cases in our cohort, the sentinel node biopsy did not alter the therapeutic strategy defined by the primary tumor characteristics. If we only consider the patients who had a histological upgrade, all were hormonal receptor-positive, thus also allowing adjuvant hormone therapy.

Conclusion

In conclusion, taking into account our results and the growing evidence that small volume axillary node disease has no impact

References

1. Gebruers N. Incidence and Time Path of Lymphedema in Sentinel Node Negative Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1131-1139.
2. Ernster VL. Detection of Ductal Carcinoma In Situ in Women Undergoing Screening Mammography. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94:1546-1554.
3. Erbas B. Incidence of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1596-1573.
4. Sun X. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ: Chinese experiences. *Oncol Lett.* 2015;10(3):1932-1938.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2017. November 10, 2017. Available in <http://www.nccn.org>
6. Mamounas E. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Lancet.* 2017;S0140-6736(17)31451-4.
7. Roozendaal LM. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):517-525.
8. Pilewski M. Is Sentinel Lymph Node Biopsy Indicated at Completion Mastectomy for Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2229-2234.
9. Galimberti V. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(4):297-305.
10. Giuliano E. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-575.
11. Bonneau C. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):998-1004.
12. Donker M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-1310.
13. Gentilini O. Staging the axilla in early breast cancer: will imaging replace surgery? *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1031-1032.
14. Reimer T. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/IT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(2):149-157.
15. Smidt ML. Omitting sentinel node procedure in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. NCT02271828. Sponsored by Maastricht University Medical Center.
16. Krag DN. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-933.
17. Verbelen H. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:21-31.
18. Mansel RE. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
19. Gojon H. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(1):5-11.
20. Margalit DN. Microinvasive Breast Cancer: Incidence of Axillary Metastases at Diagnosis and Recurrence Rates after Breast-conserving Therapy (BCT) or Mastectomy. *I. J. Radiation Oncology.* *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):811-818.
21. Parikh R. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognostic implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):7-13.
22. Karam A. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. *J Am Coll Surg.* 2008;207(4):543-548.

on disease-free survival and overall survival, and the increasing role of biology in the decision-making process for adjuvant therapy, is safe to omit the indication for SLNB in patients with DCIS patients submitted to mastectomy after attempted BCS.

Artigo de investigação original

Autor:

Dr. Gustavo Paiva Monteiro¹

Co-autores:

Dra. Isa Peixoto², Dra. Noémia Afonso³,
Prof. Dr. António Araújo⁴

Afiliação:

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto

²Interna de Formação Específica de Oncologia
Médica no Hospital Geral de Santo António
Serviço de Oncologia Médica — Centro Hospi-
talar do Porto EPE, Porto, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Oncologia
Médica no Hospital Geral de Santo António
Serviço de Oncologia Médica — Centro Hospi-
talar do Porto EPE, Porto, Portugal
Professora Auxiliar Convidada de Oncologia
Médica no Mestrado Integrado em Medicina do
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

⁴Assistente Hospitalar Graduado Sênior de
Oncologia Médica no Hospital Geral de Santo
António
Serviço de Oncologia Médica — Centro Hospi-
talar do Porto EPE, Porto, Portugal
Prof. Catedrático Convidado de Medicina no
Mestrado Integrado em Medicina do Instituto
de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto

Conflitos de interesse:

Declaro que não existe conflito de interesses e
que não foi recebido nenhum financiamento
para este projeto.

Autor para correspondência:

Gustavo Nuno Paiva Oliveira Monteiro
Rua Póvoa de Baixo, 240
4535-292 Paços de Brandão
Email: gustavonpmonteiro@gmail.com
Tel: (+351)912230293

Os desafios da oncofertilidade: o contexto português

The challenges of oncofertility: the portuguese reality

Resumo

Propusemo-nos caracterizar a relação entre a doença oncológica e o seu tratamento, com questões associadas à fertilidade, no sentido de aprofundar a importância para as doentes, bem como a forma como assunto é abordado em âmbito de consulta.

Neste sentido, foi aplicado um questionário específico a doentes pré-menopáusicas, com cancro da mama.

Na amostra avaliada verificou-se que as questões associadas à fertilidade são mais relevantes para doentes mais jovens e/ou sem filhos. A discussão é mais frequente em estadios mais precoces do cancro e nas mais jovens, tendo ocorrido globalmente em apenas 50%.

Os conhecimentos sobre oncofertilidade e as técnicas de preservação de fertilidade evoluíram mas a sua implementação pode ser otimizada, destacando-se a necessidade de discussão por rotina deste tema e a sua orientação precoce.

Palavras-chave: preservação da fertilidade, oncologia médica, comunicação na saúde, neoplasmas

Abstract

We aimed to characterize the relation between the disease and treatment of cancer with fertility issues.

It was applied a specific questionnaire to premenopausal patients with breast cancer.

Based in our findings the importance of fertility is greatest for younger and/or still childless patients. The discussion about fertility is more frequent in earlier stages of cancer and younger patients, but globally occurs in only 50%.

The oncofertility knowledge and fertility preservation have evolved but can still be optimized, highlighting the necessity of routine discussion and earlier guidance of individual patients.

Keywords: fertility preservation, medical oncology, communication in health, neoplasms

Introdução

Nas últimas décadas verificou-se um aumento da sobrevivência na generalidade das doenças oncológicas para o que contribuíram múltiplos fatores, destacando-se a implementação de programas de rastreio, melhoria do diagnóstico e avanços no tratamento. No caso específico do cancro da mama, a neoplasia mais frequente no sexo feminino nos países desenvolvidos, a taxa

de sobrevivência aos 5 anos após o diagnóstico em Portugal é superior a 80%, uma posição favorável comparativamente aos restantes países da Europa^{1,2}.

O aumento da esperança de vida dos doentes oncológicos não cursou com uma diminuição da agressividade dos tratamentos, especificamente nos seus efeitos adversos, mas vários meios foram desenvolvidos para os reduzir ou controlar. A interferência do tratamento oncológico na função reprodutiva do doente é expectável numa significativa percentagem de doentes³. Todavia, não só as terapêuticas oncológicas têm consequências negativas na fertilidade dos doentes. Algumas neoplasias, como por exemplo o Linfoma de *Hodgkin* e neoplasias testiculares, têm efeitos negativos na fertilidade por si só^{4,5}. Na globalidade, o cancro é mais predominante nas faixas etárias mais elevadas, no entanto tem vindo a aumentar a incidência em idades jovens⁶. Este facto, associado à atual tendência social de adiar o nascimento do primeiro filho, levou ao aumento do número de doentes cujo futuro reprodutivo se encontra em risco^{6,7}.

Especificamente, as doentes do sexo feminino com diagnóstico de cancro de mama são um desafio maior pelas taxas de diagnóstico elevadas e sobrevivência longa, com taxas de preservação da fertilidade mais baixas comparativamente a doentes do sexo masculino^{8,9}.

Posto isto, pretende-se obter a visão dos doentes relativamente à preservação da fertilidade e, avaliar o papel da fertilidade na sua qualidade de vida, através do estudo de uma amostra de mulheres diagnosticadas com cancro de mama em idade fértil.

Métodos

A revisão bibliográfica utilizada para a realização do presente trabalho teve suporte numa pesquisa na base de dados *PubMed/Medline*, usando como palavras-chave os seguintes termos validados pelo *MeSH (Medical Subject Headings)* do *Index Medicus*: “*fertility preservation*”, “*medical oncology*”, “*communication in health*”, “*neoplasms*”. A data de publicação dos artigos incluídos diz respeito ao período compreendido entre 2003 e 2018. Foram selecionados, preferencialmente, estudos originais em humanos, publicados em inglês e português.

Foi aplicado um questionário, especialmente desenvolvido para este estudo, a 32 doentes do sexo feminino, pré-menopáusicas, com diagnóstico de cancro da mama, com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, que recorreram à consulta de Oncologia Médica no CHUP, entre março e maio de 2019. Este questionário e um consentimento informado foram submetidos à aprovação para a Comissão de Ética e ao Departamento de Ensino, Formação e Investigação, com parecer favorável. Nestes questionários foram inquiridos a idade, estado civil, se têm ou ainda desejam ter filhos e questões relacionadas com a preservação da fertilidade (a importância da fertilidade, se foi discutida a possibilidade de se submeter a este tipo de técnicas e se ponderariam aceitá-las, mesmo que fosse necessário atrasar a terapêutica oncológica).

Os dados recolhidos foram introduzidos numa base de dados, utilizando o *software* estatístico SPSS versão 25, para análise descritiva de dados e comparação de variáveis. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas, para variáveis categóricas comparadas pelo teste de qui-quadrado, se valores de $p < 0,05$.

Resultados

O questionário, elaborado no contexto deste estudo, foi aplicado a 32 doentes. Tratava-se de uma amostra por conveniência de doentes do sexo feminino, pré-menopáusicas, observadas em ambiente de consulta de oncologia médica no CHUP, entre março e maio de 2019, com cancro da mama, diagnosticado até aos 45 anos de idade.

A idade mediana ao diagnóstico era de 39 anos, variando entre os 25 e os 45 anos. Vinte e uma (65,6%) tinha idade igual ou inferior a 40 anos e 11 (34,4%) idade compreendida entre os 41 e os 45 anos.

Vinte e cinco doentes (78,1%) referiram ter um relacionamento estável (casamento ou equivalente), especificamente 85,7% das doentes com menos de 40 anos e 63,6% das doentes com idade superior. A maioria das doentes, 21 (65,6%), foi diagnosticada em estadios I e II e 11 (34,3%) doentes em estadios III (Tabela 1).

Relativamente à constituição de família, 24 (75%) das doentes referiram já ter filhos à data do diagnóstico de cancro da mama e apenas 8 (25%) não tinha filhos. No grupo das doentes com menos de 40 anos (21 doentes), 16 já tinha filhos (76,2%) e no grupo após os 40 apenas 3 (27,3%) não tinham filhos.

Quando questionadas sobre a importância da fertilidade na sua vida/realização pessoal, 11 (34,4%) referiram ser pouco importante e as restantes importante ou muito importante, embora apenas 6 (18,8%) referiram ser muito importante (Tabela 2). Relativamente às doentes que referiram ser pouco importante, 9 (81,8%) das doentes já tinha filhos e nenhuma referia querer ter mais filhos. Das 24 doentes que já tinham filhos, 15 (62,8%) consideravam importante/muito importante a fertilidade (Tabela 3). Das 12 mulheres que queriam ter mais filhos, todas elas reconhecem a importância da fertilidade, sendo inferior a percentagem de doentes que não querem mais filhos que reconhecem importância da fertilidade, (47,4%), tendo esta diferença significado estatístico ($p = 0,004$) (Tabela 4).

No grupo global, 12 doentes (37,5%) gostariam de ter um filho ou de ter mais filhos, especificamente 7 (58,3%) das doentes que já tinham filhos e 5 (62,5%) das que não tinham filhos antes do diagnóstico, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,032$) (Tabela 5). Dentro das 24 que já têm filhos, 17 (70,8%) não quer ter mais. Enquanto que, das 8 mulheres que não têm filhos, apenas 2 não os quer ter e 1 diz que não sabe.

Relativamente à discussão relativa ao recurso a preservação da fertilidade previamente ao início do tratamento do cancro da mama, 16 (50%) das doentes referiram ter feito essa discussão. Verificou-se que a maioria das doentes que discutiram a

Tabela 1. Caracterização da amostra.

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Idade	≤ 40	21	65,6	65,6	65,6
	> 40	11	34,4	34,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Estado civil	Solteira	7	21,9	21,9	21,9
	Numa relação estável	25	78,1	78,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Filhos	Sim	24	75,0	75,0	75,0
	Não	8	25,0	25,0	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Estadio	Estadio I	8	25,0	25,0	25,0
	Estadio II	13	40,6	40,6	65,6
	Estadio III	11	34,4	34,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela 2. Importância da fertilidade na amostra.

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Importância da fertilidade	Pouco importante	11	34,4	34,4	34,4
	Importante	15	46,9	46,9	81,3
	Muito importante	6	18,8	18,8	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela 3. Relação entre ter filhos e a importância da fertilidade.

			Importância			Total
			Pouco importante	Importante	Muito importante	
Filhos	Sim	n	9	10	5	24
		% em Filhos	37,5%	41,7%	20,8%	100,0%
		% em Importância	81,8%	66,7%	83,3%	75,0%
	Não	n	2	5	1	8
		% em Filhos	25,0%	62,5%	12,5%	100,0%
		% em Importância	18,2%	33,3%	16,7%	25,0%
Total	n	11	15	6	32	
	% em Filhos	34,4%	46,9%	18,8%	100,0%	
	% em Importância	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 4. Relação entre querer ter mais filhos e a importância da fertilidade.

			Importância		Total	Qui-quadrado de Pearson
			Pouco importante	Importante/ Muito importante		
Mais filhos	Sim	n	0	12	12	0,004
		% em Mais filhos	0,0%	100,0%	100,0%	
		% em Importância	0,0%	57,1%	37,5%	
	Não	n	10	9	19	
		% em Mais filhos	52,6%	47,4%	100,0%	
		% em Importância	90,9%	42,9%	59,4%	
	Não sei	n	1	0	1	
		% em Mais filhos	100,0%	0,0%	100,0%	
		% em Importância	9,1%	0,0%	3,1%	
Total	n	11	21	32		
	% em Mais filhos	34,4%	65,6%	100,0%		
	% em Importância	100,0%	100,0%	100,0%		

Tabela 5. Relação entre as mulheres sem filhos e que desejam ter.

			Filhos		Total	Qui-quadrado de Pearson
			Sim	Não		
Mais filhos	Sim	n	7	5	12	0,032
		% em Mais filhos	58,3%	41,7%	100,0%	
		% em Filhos	29,2%	62,5%	37,5%	
	Não	n	17	2	19	
		% em Mais filhos	89,5%	10,5%	100,0%	
		% em Filhos	70,8%	25%	59,4%	
	Não sei	n	0	1	1	
		% em Mais filhos	0,0%	100,0%	100,0%	
		% em Filhos	0,0%	12,5%	3,1%	
Total	n	24	8	32		
	% em Mais filhos	75,0%	25,0%	100,0%		
	% em Filhos	100,0%	100,0%	100,0%		

possibilidade de preservação da fertilidade, 14 (87,5%) tinham menos de 40 anos e apenas 2 (12,5%) mais de 40 anos, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,016$). Por outro lado, não se verificou diferença significativa nesta abordagem relativamente ao estado civil da doente. Nas 16 doentes que referiram ter discutido a possibilidade de preservação

da fertilidade a maioria (10) encontrava-se em estadio I e II, correspondendo a 62,5% (Tabela 6).

Um total de 12 doentes (37,5%) referiram considerar aceitar a proposta de preservação da fertilidade ou mesmo terão prosseguido com preservação da fertilidade, 16 (50%) doentes não aceitariam e 4 (12,5%) não sabe responder (Tabela 7).

Tabela 6. Relação entre a discussão prévia com: a idade, estado civil, estadios da doença e pelo facto de ter filhos e desejar ter mais (ou ter).

			Discussão prévia			Qui-quadrado de Pearson
			Sim	Não	Não sabe	
Idade	≤ 40	n	14	6	1	0,016
		%	66,7%	28,6%	4,8%	
	> 40	n	2	9	0	
		%	18,2%	81,8%	0,0%	
Estado civil	Solteira	n	3	4	0	
		%	42,9%	57,1%	0,0%	
	Numa relação estável	n	13	11	1	
		%	52,0%	44,0%	4,0%	
	Viúva	n	0	0	0	
		%	0,0%	0,0%	0,0%	
Filhos	Sim	n	9	14	1	
		%	37,5%	58,3%	4,2%	
	Não	n	7	1	0	
		%	87,5%	12,5%	0,0%	
Mais filhos	Sim	n	9	3	0	
		%	75,0%	25,0%	0,0%	
	Não	n	6	12	1	
		%	31,6%	63,2%	5,3%	
	Não sei	n	1	0	0	
		%	100,0%	0,0%	0,0%	
Estadio	Estadio I ou II	n	10	10	1	
		%	47,6%	47,6%	4,8%	
	Estadio III	n	6	5	0	
		%	54,5%	45,5%	0,0%	

Entre estas 12 doentes, 8 (66,7%) tinham menos de 40 anos e 4 (33,3%) mais de 40 anos. Relativamente à aceitação, 11 doentes (91,7%) encontrava-se em estadio I ou II e apenas 1 em estadio III, havendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,028$) (Tabela 8).

Cinco (41,7%) das doentes que considerariam técnicas de preservação da fertilidade ponderariam atrasar a terapêutica oncológica em prol da preservação da fertilidade, com significado estatístico ($p = 0,002$) (Tabela 9). Todas tinham menos

de 40 anos, a maioria (80%) tinha um relacionamento estável, já tinha filhos e apresentava-se em estadio I ou II ao diagnóstico.

Discussão dos resultados

Na nossa amostra de 32 doentes verificou-se uma similaridade nos grupos até aos 40 anos e no com idade superior, entre a percentagem de doentes com relacionamento estável e na

Tabela 7. Distribuição da ponderação de aceitação de técnicas de preservação da fertilidade.

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Aceitação	Sim	12	37,5	37,5	37,5
	Não	16	50,0	50,0	87,5
	Não sabe	4	12,5	12,5	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela 8. Relação entre a aceitação de preservação da fertilidade e o estadiamento da doença.

		Estadio		Total	Qui-quadrado de Pearson	
		Estadio I ou II	Estadio III			
Aceitação	Sim	n	11	1	12	0,028
		% em Aceitação	91,7%	8,3%	100,0%	
		% em Estadio	52,4%	9,1%	37,5%	
	Não	n	7	9	16	
		% em Aceitação	43,8%	56,3%	100,0%	
		% em Estadio	33,3%	81,8%	50,0%	
	Não sei	n	3	1	4	
		% em Aceitação	75,0%	25,0%	100,0%	
		% em Estadio	14,3%	9,1%	12,5%	
Total	n	21	11	32		
	% em Aceitação	65,6%	34,4%	100,0%		
	% em Estadio	100,0%	100,0%	100,0%		

Tabela 9. Relação entre a aceitação de preservação da fertilidade e o atraso da terapêutica.

		Atraso terapêutica			Total	Qui-quadrado de Pearson	
		Sim	Não	Não sabe			
Aceitação	Sim	n	5	7	0	12	0,002
		% em Aceitação	41,7%	58,3%	0,0%	100,0%	
		% em Atraso	100,0%	26,9%	0,0%	37,5%	
	Não	n	0	16	0	16	
		% em Aceitação	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
		% em Atraso	0,0%	61,5%	0,0%	50,0%	
	Não sei	n	0	3	1	4	
		% em Aceitação	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%	
		% em Atraso	0,0%	11,5%	100,0%	12,5%	
Total	n	5	26	1	32		
	% em Aceitação	15,6%	81,3%	3,1%	100,0%		
	% em Atraso	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

percentagem de doentes com filhos e sem filhos. Ou seja, dado o reconhecimento do atraso na constituição de vida familiar devemos reconhecer que uma percentagem importante de doentes com mais de 40 anos podem ainda estar interessadas em prosseguir com preservação da fertilidade, que possibilite uma gravidez no futuro. Além disso, uma percentagem significativa de mulheres já com filhos, deseja ter mais, pelo que não podemos partir do princípio que “ter filhos” é critério para não propor preservação da fertilidade.

Pelo que averiguamos, das doentes que consideraram “pouco importante” a fertilidade, a maioria já tinham filhos e não desejavam ter mais, em contraste com um estudo de Penrose et al. (2011), que demonstrou que mesmo as doentes já com filhos e sem intenção de ter mais davam bastante importância à sua fertilidade, pois a sua perda afeta também a sua identidade enquanto mulher¹⁰.

Por outro lado, a fertilidade mostrou-se particularmente importante nas doentes sem filhos e mesmo nas doentes já com filhos, mas que gostariam de ter mais. Segundo Letourneau et al. (2012), mulheres sem filhos têm maior probabilidade de reunirem esforços no sentido de preservar a sua fertilidade¹¹.

A discussão de preservação da fertilidade após o diagnóstico verificou-se em apenas 50% das doentes, o que vai de encontro à investigação de Letourneau et al. (2012), na qual se verificou que 61% dos doentes teve esta discussão¹¹.

Como já está estabelecido, o prognóstico e o estadio da doença oncológica são fatores preponderantes na abordagem pelo oncologista da preservação da fertilidade¹². Neste estudo, verificamos que esta discussão é mais frequente em estadios mais precoces, contudo ocorre também em doentes jovens em estadio III, o que possivelmente se deve ao facto dos clínicos não o considerarem contraindicação para preservação da fertilidade.

A idade das doentes, à semelhança do estudo de Letourneau et al. (2012), parece ser um fator indicativo na decisão de prosseguir ou não com a preservação da fertilidade, visto que as doentes que aceitam a proposta são normalmente mais novas¹¹.

Quanto ao atraso da terapêutica oncológica em prol das técnicas de preservação da fertilidade, verificamos que 41,7% das doentes mantém a sua decisão de prosseguir; e são mais novas, num relacionamento estável e num estadio precoce da doença oncológica. Estes resultados indicam que, quando confrontada com o diagnóstico/tratamento da doença, a preservação da fertilidade pode ocupar um lugar não tão prioritário, como já vários estudos demonstraram¹⁰.

O alargamento do tempo para preservação da fertilidade até 45 anos foi considerado pertinente, e confirmado pelos resultados do estudo, baseia-se na constatação da tendência para adiar a gravidez para idades mais avançadas. Da mesma forma, um estudo em oncologistas portugueses, que averiguou algumas questões relacionadas com a preservação da fertilidade, verificou que uma percentagem significativa assumia o limite máximo dos 45 anos para a proposta de preservação da fertilidade¹³. Contudo, no nosso estudo, verificamos que entre as

doentes que discutiram preservação da fertilidade com o seu oncologista (50%), apenas 12,5% tinham mais de 40 anos, o que revela uma maior tendência do oncologista a não discutir preservação da fertilidade em doentes de faixas etárias mais elevadas. De referir que, no grupo com menos de 40 anos, há uma percentagem importante (33,3%) cuja discussão não foi realizada, o que pode sugerir um menor empenhamento por parte dos clínicos na abordagem destas questões ou um menor interesse por parte dos doentes neste tópico.

Limitações e recomendações

Este estudo apresentou limitações que se prendem maioritariamente com o tamanho reduzido da amostra (n = 32), e o facto de ter sido realizado apenas num centro hospitalar. Além disso, o facto de ser um estudo retrospectivo, e não logo aquando do diagnóstico, pode causar um enviesamento de informação. Contudo, o objetivo do estudo foi avaliar se foi ou não discutida a oncofertilidade, o que suporta a avaliação retrospectiva.

Para uma visão mais alargada do panorama da preservação da fertilidade em doentes oncológicos seria de grande interesse a realização de um estudo com abrangência a outros centros hospitalares. A inclusão de doentes do sexo masculino seria também relevante, com vista a verificar quais as principais diferenças entre os dois sexos. Além disso, seria também importante perceber a diferença relativamente a esta discussão, consoante a biologia do tumor.

Conclusão

A preservação da fertilidade em doentes oncológicos, apesar de já instituída na realidade portuguesa, poderá ainda vir a ser mais otimizada.

Atendendo a que o número de doentes oncológicos em idade fértil e com perspetivas de ter filhos está a incrementar, torna-se óbvia a necessidade da implementação e revisão de guidelines, semelhantes às publicadas pela Sociedade Portuguesa de Oncologia¹⁴, que possam garantir que a abordagem do impacto da terapêutica oncológica no potencial reprodutivo destes doentes é realizada da melhor maneira. Esta abordagem implica uma discussão ativa com o doente, logo após o diagnóstico, em que o oncologista exponha todos os riscos inerentes aos tratamentos, as técnicas de preservação da fertilidade disponíveis, assim como assegure o adequado acompanhamento dos mesmos.

Através deste estudo, verificou-se que na abordagem da preservação da fertilidade em doentes oncológicos há espaço para melhorias. Apenas metade da amostra dialogou sobre esta temática com o seu médico, o que se pode dever a dois fatores: ou os oncologistas não estão capacitados para fazer esta discussão de forma rotineira, por falta de preparação ou de tempo; ou os próprios doentes mostram falta de interesse relativamente a este assunto devido à necessidade de iniciar um tratamento associado a um período de elevada tensão emocional.

Além disso, percebeu-se que as doentes, quando confrontadas com a dualidade entre prosseguir com técnicas de preservação da fertilidade e atrasar a sua terapêutica oncológica, optam por iniciar o tratamento. Isto mostra que nesta situação de grande encargo emocional, o instinto de sobrevivência se eleva perante o desejo de preservar a sua fertilidade. Contudo, as que consideram comprometer o início do tratamento são mais jovens e desejam ainda ter filhos.

De uma forma global, este é um tema cuja discussão ganhou notoriedade nos últimos anos, com francos avanços nesta área. Todavia, ainda há, seguramente, muito trabalho a desenvolver. O maior desafio é, sem dúvida, conseguir estabelecer planos estruturados e normas orientadoras, tendo em conta o maior interesse destes doentes.

Agradecimentos

Não foi recebido nenhum patrocínio para o estudo e publicação do 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.

O apoio editorial para a preparação deste trabalho foi fornecido pela Dra. Márcia Barreiro do CPMA do CMIN, pela Dra. Sueli Pinelo e pela Dra. Eduarda Felgueira da UMR do CHVNG/E.

Todos os autores declaram que não tem nenhum conflito de interesse.

Todos os procedimentos estavam de acordo com os padrões éticos do Comité responsável para a experimentação humana (institucional e nacional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964, revista em 2013. O consentimento informado foi distribuído a todos os participantes, para a inclusão no estudo.

Referências

1. Stewart BW & Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ. 2014;1-2.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCARE-5 - A population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
3. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-2510.
4. Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod*. 2005;20:774-781.
5. Fabbri R, Pasquinelli G, Magnani V, et al. Follicle features in adolescent and young adult women with Hodgkin's disease prior to chemotherapy: A preliminary report. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:799-805.
6. Desandes E & Stark DP. Epidemiology of Adolescents and Young Adults with Cancer in Europe. *Prog Tumor Res*. 2016;43:1-15.
7. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Andersen AN. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update*. 2012;18:29-43.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30.
9. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011;129:1225-1236.
10. Penrose R, Beatty L, Mattiske J, Koczwara B. Fertility and cancer - A qualitative study of Australian cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2012;20:1259-1265.
11. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118:1710-1717.
12. Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: A national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer*. 2013;108:1602-1615.
13. Martins M, Mesquita-guimarães J, Martins MO. Preservação da fertilidade em doentes oncológicos submetidos a terapêutica gonadotóxica. 2, (2016).
14. Teresa A, Santos A & Sousa G. Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico (2015).

Artigo de investigação original

Tratamento cirúrgico de lipossarcoma retroperitoneais: análise retrospectiva de fatores de prognóstico

Retroperitoneal liposarcomas surgical treatment: retrospective analysis of prognostic factors

Autores:

Alexandre Sousa, Pedro Martins, Mariana Afonso, Sofia Conde, Ana Ferreira, Marta Soares, José Dinis, Flávio Videira, Jorge Guimarães dos Santos, Augusto Moreira, Matilde Ribeiro, Joaquim Abreu de Sousa

Afiliação:

Alexandre Sousa. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Pedro Martins. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Mariana Afonso. Assistente Hospitalar do Serviço de Anatomia Patológica do IPO Porto

Sofia Conde. Assistente Hospitalar do Serviço de Radiooncologia do IPO Porto

Ana Ferreira. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

Marta Soares. Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

José Dinis. Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

Flávio Videira - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Jorge Guimarães dos Santos - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Augusto Moreira - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Matilde Ribeiro. Coordenadora da Clínica de Pele, Tecidos Moles e Osso do IPO Porto

Joaquim Abreu de Sousa. Diretor do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Conflitos de interesse e financiamento:

Sem conflitos de interesse a declarar

Financiamento

Sem financiamento externo para a elaboração deste trabalho.

Autor para correspondência:

Alexandre Sousa
Serviço de Oncologia Cirúrgica
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 PORTO
Email: alexandrempsousa@gmail.com

Resumo

Introdução: Os tumores malignos retroperitoneais do tecido conjuntivo englobam uma grande variedade de entidades histológicas. Contudo, são frequentemente estudados como uma entidade única. Os lipossarcomas são o grupo mais comum. Foi revista uma coorte de doentes com lipossarcoma retroperitoneal de um centro de referência no sentido estabelecer os aspetos demográficos e terapêuticos com influência no prognóstico específicos desta doença.

Métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva de uma coorte unicêntrica incluindo doentes submetidos a intervenção cirúrgica, com mais de 18 anos, com diagnóstico de lipossarcoma retroperitoneal diagnosticados e tratados entre 2007 e 2013.

Resultados: Foram incluídos 55 doentes. Trinta e dois eram do sexo feminino (58%). Idade mediana foi de 62 anos (intervalo 19-84). O tamanho médio foi de 26.5 cm sendo a maioria dos doentes sintomáticos ao diagnóstico (76,4%). Os resultados histológicos foram os seguintes: 28 lipossarcomas bem diferenciados, 11 lipossarcomas desdiferenciados, 9 lipossarcomas mixóides e 7 lipossarcomas de alto grau. Tumores bem diferenciados foram mais comuns em mulheres e ocorreram numa idade mais avançada.

Após um seguimento médio de 48 meses, a sobrevivência específica de doença (SED) a 5 anos foi de 63%.

- A histologia, o género, o grau e a invasão de órgãos adjacentes associaram-se ao prognóstico
- Ressecção macroscopicamente completa teve impacto significativo na sobrevivência não se verificando diferenças entre ressecções R0 e R1

Verificaram-se 34 recidivas tendo sido todas reoperadas. Com a reintervenção cirúrgica conseguiu-se resgatar estes doentes não se verificando pior SED nos doentes reoperados. A desdiferenciação na recidiva não se associou a um pior prognóstico.

Conclusões: Este grupo de doentes apresenta-se caracteristicamente com lesões de grandes dimensões. Doentes do género feminino tiveram uma sobrevivência melhor, bem como maior número de lesões de baixo grau.

Relativamente ao tratamento, a ressecção macroscopicamente completa foi o fator mais relevante após o tratamento cirúrgico (ressecção de órgãos adjacentes, se necessário). Os nossos achados suportam a estratégia de ressecção macroscopicamente completa com o recurso à reintervenção, mas novas formas de abordagem são necessárias a fim de melhorar os resultados do tratamento.

Palavras-chave: lipossarcomas retroperitoneais, cirurgia, recidiva

Abstract

Introduction: Retroperitoneal soft tissue sarcomas have a wide range of histologic entities but they are frequently studied as a single disease. Being liposarcomas the most frequent histologic type, we've carried a retrospective analysis from a cohort of patients treated at a referral center to assess prognostic factors associated with demographic and therapeutic characteristics.

Methods: A retrospective analysis of a single center cohort of adult patients who underwent surgical treatment for retroperitoneal liposarcomas between 2007 and 2013 was performed.

Results: Fifty-five patients were included. Thirty-two (58%) were female. Median age was 62 years old (ranging from 19-84). Median size at diagnosis was 26.5 cm and most patients (76.4%) were symptomatic at diagnosis. Histology results were the following: 28 well differentiated liposarcomas, 11 dedifferentiated liposarcomas, 9 myxoid and 7 high grade liposarcomas. Well differentiated histologies were more frequent among women and also occurred at a later age.

Median follow up was 48 months and a specific disease survival (SDS) of 63% at 5 years was obtained.

Prognosis was influenced by histology, gender, tumor grade and invasion of adjacent organ. Macroscopic complete resection had significant impact on survival with no difference observed between R0 and R1 resections. Thirty-four patients had disease recurrence and all of them were reoperated. Surgical treatment was able to treat effectively these patients since no difference was observed in SDS when comparing patients with one versus multiple surgeries. Dedifferentiation at recurrence was not associated with a worse SDS.

Conclusions: As expected, these patients present with large tumors at diagnosis. Female gender and low grade diseases were associated with a better prognosis. Regarding liposarcoma treatment, a macroscopic complete resection (with organ resection if needed) during the first surgery seems to be the most important therapeutic aspect impacting SDS. Although our results support the need for macroscopic complete resection as well as reoperations when disease recurs, new therapeutic options are needed to improve outcomes.

Keywords: Retroperitoneal liposarcomas, surgery, recurrence

Introdução

O estudo dos sarcomas retroperitoneais encontra-se frequentemente limitado a relatos de caso^{1,2}. Dada a raridade destes tumores (os sarcomas representam 1% dos tumores sólidos e os retroperitoneais representam 15% destes)²⁻⁴ associada à dificuldade em estabelecer estudos prospetivos nesta área, as séries reportadas na literatura são geralmente retrospectivas^{1,5}. Poucos trabalhos se focam a um tipo histológico específico e sendo habitual a revisão de sarcomas retroperitoneais em geral. Todas as conclusões se tornam difíceis de transpor para um tipo específico de sarcoma.

Na abordagem destes doentes, várias dúvidas são levantadas sem uma conclusão definitiva. A necessidade de biopsia pré-operatória⁶, o recurso a tratamento neoadjuvante, a extensão da cirurgia^{2,7-10}, a seleção de doentes para reintervenção cirúrgica⁴

e para tratamentos adjuvantes, de conversão ou paliativos são exemplos de questões em aberto nesta área.

Sendo o lipossarcoma o tipo histológico mais frequente de sarcoma retroperitoneal^{5,11} (35-60%), pretendeu-se analisar esta entidade em particular. Trata-se de um sarcoma adipocítico com uma história natural muito diferente do seu correspondente que ocorre nas extremidades¹². A agressividade do lipossarcoma retroperitoneal não se traduz na sua capacidade metastizante, mas na recidiva frequente^{13,14}.

A revisão recente do "Livro Azul" publicada em 2013 da Organização Mundial de Saúde¹⁵ estabeleceu algumas alterações em relação a esta entidade nomeadamente sublinhando a distinção do subgrupo desdiferenciado e o desaparecimento do subtipo misto.

Pretendemos com este trabalho realizar uma análise da população tratada neste centro com o diagnóstico de lipossarcoma retroperitoneal, com o objetivo de analisar fatores de prognóstico associados à doença e ao resultado da estratégia terapêutica adoptada.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico até dezembro 2015 de doentes com lipossarcoma retroperitoneal diagnosticados e tratados entre janeiro 2007 e dezembro de 2013. Foram incluídos os doentes adultos considerados como ressecáveis. A seleção de doentes foi realizada com base no diagnóstico histológico da avaliação da peça operatória, quando disponível, ou de biópsia.

Foram avaliadas as características demográficas, forma de apresentação e estudo pré-operatório realizado. Identificaram-se os subtipos histológicos (bem diferenciado, desdiferenciado, mixoide e alto grau como sinónimo de pleomórfico) e características biológicas e o estadiamento conforme a *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) e a *Fédération Nacional de Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC). Foi analisado o tipo de tratamento realizado com particular ênfase nas margens cirúrgicas obtidas, definidas como R0 - margens livres (posteriormente subdivididas em margens livres, margens tangenciais e margens com laceração da pseudocápsula), R1 - envolvimento das margens, mas sem lesão macroscópica evidente intraoperatoriamente e margens R2 - lesão macroscopicamente persistente após a cirurgia. As complicações operatórias foram reportadas de acordo com terceira versão da classificação CTCAE.

O estudo estatístico foi realizado com recurso ao SPSS versão 24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Dados contínuos são apresentados sob a forma de média ou mediana conforme o tipo de distribuição da amostra, variáveis categóricas são descritas em valores absolutos e respetiva percentagem válida. A avaliação de sobrevivência foi realizada com recurso à representação de curvas de sobrevivência de *Kaplan Meier* e o teste de significância nomeadamente *log rank*, *Breslow* e *Tarone-Ware* conforme indicado na análise de tempo para o evento. Considerou-se existir significado estatístico para um valor de *p* inferior a 0,05.

Resultados

Resultados demográficos e clínicos (Tabela 1):

Foram identificados 55 doentes submetidos a cirurgia por lipossarcoma retroperitoneal de uma base de 104 doentes diagnosticados com sarcomas retroperitoneais e submetidos a intervenção cirúrgica entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013.

A população tinha uma mediana de idade de 62 anos ao diagnóstico (19-84 anos). Trinta e dois doentes eram do género feminino (58%). A mediana de idades por género foi de 61 anos para o género feminino e 62 anos para o género masculino.

Dos registos pré-operatórios relativamente à sintomatologia e estudo pré-operatório obteve-se informação relativamente a 46 doentes. Destes, 42 doentes (91%) eram sintomáticos ao diagnóstico sendo a queixa mais frequente o aumento do

Tabela 1. Características demográficas da população e características da neoplasia.

Categoria	n	Dados
Género	55	
Feminino		32 (58%)
Masculino		23 (42%)
Mediana de idades (extremos) em anos	55	62 (19-84)
Feminino (anos)		61
Masculino (anos)		62
Sintomático ao diagnóstico	46	42 (91%)
Exame diagnóstico realizado pré-operatoriamente	46	
TAC		42 (91%)
RMN		4 (9%)
Taxa de avaliação diagnóstica		22 (54%)
Biópsia pré-operatória	9	
Taxa de avaliação diagnóstica		5 (56%)
Primeira cirurgia fora da instituição	55	19 (35%)
Número de órgãos ressecados na primeira cirurgia	50	
0		18 (36%)
1-2		23 (46%)
≥ 3		9 (18%)
Complicações na primeira cirurgia	44	
CTCAE 0		39 (88,6%)
CTCAE 1		1 (2,3%)
CTCAE 2		1 (2,3%)
CTCAE 3		1 (2,3%)
CTCAE 5		2 (4,5%)
Margens da primeira cirurgia	48	
R0		37 (77%)
R1		6 (13%)
R2		5 (10%)
Histologia da primeira cirurgia	55	
Bem diferenciado		28 (51%)
Desdiferenciado		11 (20%)
Mixóide		9 (16%)
Alto Grau		7 (13%)

Tabela 1. Continuação.

Categoria	n	Dados
Grau histológico da primeira cirurgia	53	
Gx		4 (8%)
G1		27 (51%)
G2		6 (11%)
G3		16 (30%)
Tamanho histológico da primeira cirurgia	48	
Mediana e extremos em cm		26,5 (10-46)
Superior a 20 cm		36 (75%)
Estadio AJCC da primeira cirurgia	51	
IB		30 (59%)
IIB		4 (8%)
III		16 (31%)
IV		1 (2%)
Classificação da FNCLCC	39	
I		25 (64%)
II		7 (18%)
III		7 (18%)

CTCAE – Common Terminology Criteria; RMN – Ressonância magnética; TAC – Tomografia axial computadorizada.

volume abdominal (54%). O exame complementar mais frequentemente utilizado foi a tomografia axial computadorizada (em 42 doentes – 91% da amostra válida). As lesões tinham uma mediana de 20 cm no exame de imagem realizado. Nove doentes realizaram biópsia pré-operatória que foi diagnóstica em 5 casos.

Resultados de tratamento:

Apenas um doente realizou quimioterapia neoadjuvante. Todos os doentes da amostra foram submetidos a cirurgia, sendo que um doente foi apenas submetido a laparotomia exploradora.

Dezanove doentes (35%) foram operados antes de serem referenciados para este centro.

Em relação aos resultados da primeira cirurgia realizada, 18 doentes (36%) realizaram a ressecção da lesão sem ressecção de órgão em simultâneo, 23 doentes (46%) realizaram ressecção de um ou dois órgãos em simultâneo e em 9 doentes (18%) foi necessária ressecção de 3 ou mais órgãos. O órgão mais frequentemente ressecado foi o cólon (18 doentes) seguido do rim em 12 doentes. Nas peças de ressecção analisadas, verificou-se envolvimento do órgão ressecado em 11 casos. De 16 doentes com lipossarcoma bem diferenciado que realizaram ressecção de órgão, 3 tinham envolvimento do órgão ressecado; dos lipossarcomas indiferenciados, 2 dos 6 doentes com ressecção orgânica tinham invasão do órgão ressecado, dos lipossarcomas mixoides, 4 dos 5 doentes tinham invasão de órgão e 2 dos

3 doentes com lipossarcoma de alto grau também apresentavam invasão de órgão.

No que diz respeito à morbimortalidade pós-operatória foi possível apurar dados em 42 doentes. Destes, 39 (88,9%) não tiveram qualquer tipo de evento pós-operatório, tendo-se verificado dois casos de mortalidade pós-operatória.

Histologicamente, 28 casos correspondiam a lipossarcomas bem diferenciados (50,9%), lipossarcoma indiferenciado em 11 casos (20%), lipossarcoma mixoide em 9 casos (16,4%) e 7 casos (12,7%) de lipossarcoma de alto grau. Os tumores bem diferenciados ocorreram mais frequentemente em mulheres (62,5% versus 34,5% nos homens) e em idades mais avançadas (mediana de 64,5 anos) (Tabela II). Da análise de 48 casos com informação disponível, as lesões tinham uma mediana de 26,5 cm (desde 10 cm a 46 cm), sendo que em 36 doentes a lesão tinha mais de 20 cm (75% da amostra válida).

Vinte e sete tumores eram de grau 1 (49,1%), 6 de grau 2 (10,9%) e 16 de grau 3 (29,1%), não se encontrando referência ao grau nos restantes. A classificação de sarcomas da FNCLCC foi aplicável em 39 doentes (por falta de informação relativamente a percentagem de necrose e número de mitoses nos restantes). De acordo com esta classificação, 25 (64,1%) doentes seriam de grau 1, 7 doentes (12,7%) de grau 2 e 7 de grau 3 (12,7%).

A informação relativa às margens cirúrgicas não é explícita em 7 casos. Dos restantes, 37 casos (67,3%) tiveram margens R0. Destes, as margens eram descritas como tangenciais em

Tabela 2. Distribuição de género e idade pelos subtipos tumorais.

		Dados anatomopatológicos da primeira cirurgia			
		Histologia			
		Bem diferenciado	Desdiferenciado	Mixoide	Alto grau
Género	Masculino n (%)	8 (35%)	6 (26%)	4 (17%)	5 (21%)
	Feminino n (%)	20 (62%)	5 (16%)	5 (16%)	2 (6%)
Idade	Mediana (anos)	64,5	61	64	56
	Extremos (anos)	35-84	30-70	19-72	39-69

13 doentes (36,1%) e com laceração da pseudocápsula em 8 doentes (23,6%). Dos restantes casos, 6 tinham margens R1 (36,1%) e 5 margens R2 (23,6%).

Durante o período de vigilância, foram diagnosticadas 34 recidivas (62%), sendo que 3 doentes foram reoperados imediatamente após referência (podendo corresponder a ressecção macroscopicamente incompleta e não uma verdadeira recidiva). Vinte e três doentes (62,2%) dos 37 com margens R0 recidivaram e todos os doentes com margens R1 recidivaram. A estratégia do tratamento da recidiva incluiu nova cirurgia nos 34 doentes. Três doentes com cirurgia inicial R2 foram reoperados. Dezassete doentes realizaram 2 cirurgias e 20 doentes foram submetidos a mais de 2 reintervenções. Em 15 doentes verificou-se mudança da histologia em relação ao tumor primário, ocorrendo desdiferenciação do lipossarcoma inicial em 8 doentes (53%) (Tabela 3).

Tabela 3. Dados relativos às recidivas e seu tratamento.

Categoria	n	Dados
Recidiva	55	38 (69%)
Local de recidiva	35	
Retroperitoneal		33 (94%)
À distância		2 (6%)
Reoperação	55	37 (67%)
Mudança de histologia na recidiva	35	15 (57%)
Desdiferenciação na recidiva	35	8 (23%)
Margens na última Cirurgia	35	
R0		12 (34%)
R1		11 (32%)
R2		12 (34%)
Número total de cirurgias	55	
1 cirurgia		18 (33%)
2 cirurgias		17 (31,5%)
3 ou mais cirurgias		20 (37%)

Quimioterapia adjuvante foi realizada em 14 doentes (25,5%), 7 com doxorubicina isolada e os restantes com esquemas de ifosfamida ou trabectedina (esta última usada em 3 doentes, num caso como tratamento de primeira linha em doente com contra-indicação para doxorubicina e ifosfamida, no segundo após doxorubicina e no terceiro após esquema com ifosfamida). Radioterapia adjuvante foi realizada em 9 doentes, com uma mediana de 56 Gy.

Resultados de sobrevivência:

Verificou-se um seguimento mediano de 48 meses (desde 2 a 108 meses) após a cirurgia inicial. Obteve-se uma sobrevivência global e específica de doença a 5 anos de 60% e 63%, respetivamente, e uma sobrevivência livre de doença a 5 anos de 53%. Considerando os doentes tratados cirurgicamente com intuito curativo, a SED a 5 anos foi de 80%.

Em análise univariada, a SED é melhor no género feminino ($p < 0,001$) (Figura 1). Os restantes dados pré-operatórios não se relacionaram com a sobrevivência nomeadamente a localização ou a lateralidade da lesão, nem se a doença era sintomática ou não ao diagnóstico.

Relativamente ao impacto da primeira cirurgia no tratamento destes doentes, não se verificou diferença na SED dos doentes com margens R0 ou R1 ($p = 0,644$) mas a cirurgia R2 condicionou um pior prognóstico ($p < 0,001$) (Figura 2). Analisando em particular o subgrupo de doentes R0 com margens livres, margens tangenciais ou quando se verificava laceração da pseudocápsula não se encontraram diferenças na sobrevivência ($p = 0,744$), mesmo em doentes com lesões de alto grau ($p = 0,9$), embora esta análise apenas incluía 9 doentes. Verificou-se que os tumores que envolviam órgãos adjacentes, mesmo quando estes eram ressecados, condicionavam pior SED ($p = 0,022$) (Figura 3). Relativamente às características histológicas, os lipossarcomas bem diferenciados tiveram uma SED a 5 anos superior a 90% e têm o melhor prognóstico dos 4 subtipos. Seguem-se os lipossarcomas mixoides e desdiferenciados, com sobrevivências semelhantes e por último, com pior prognóstico, os lipossarcomas de alto grau com 0% sobrevivência a 5 anos ($p < 0,001$) (Figura 4). O grau histológico também teve impacto ($p = 0,001$), assim como o estadiamento de acordo com a AJCC ($p < 0,001$), mas nem o tamanho superior a 20 cm, nem a classificação da FNCLCC (assim como os seus

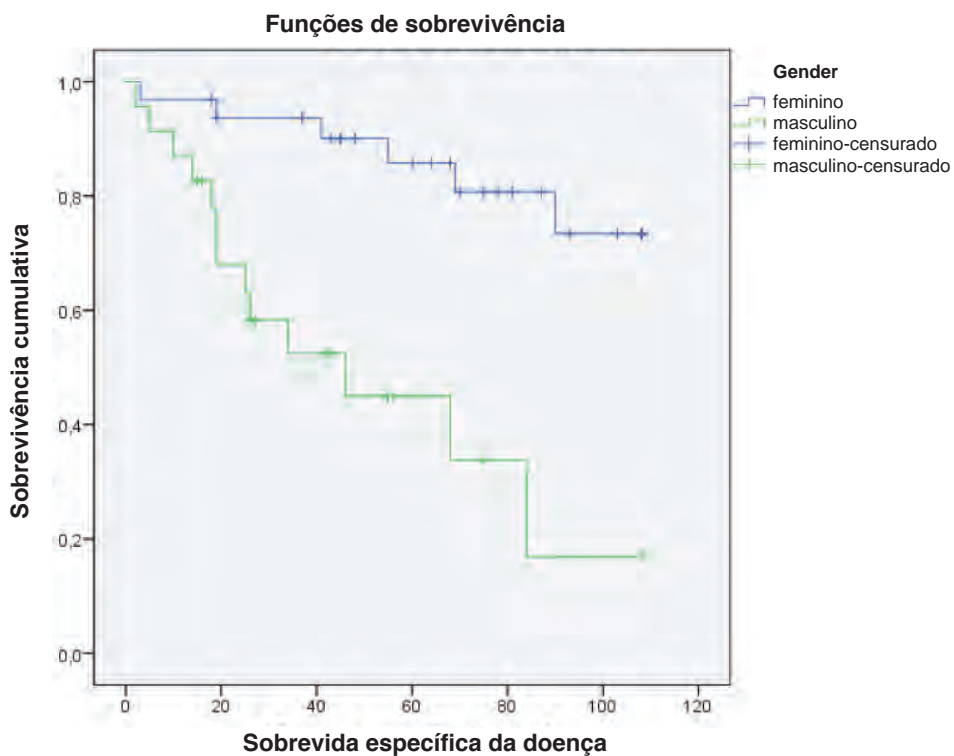


Figura 1. Comparação de sobrevivência global entre género ($p < 0,001$).

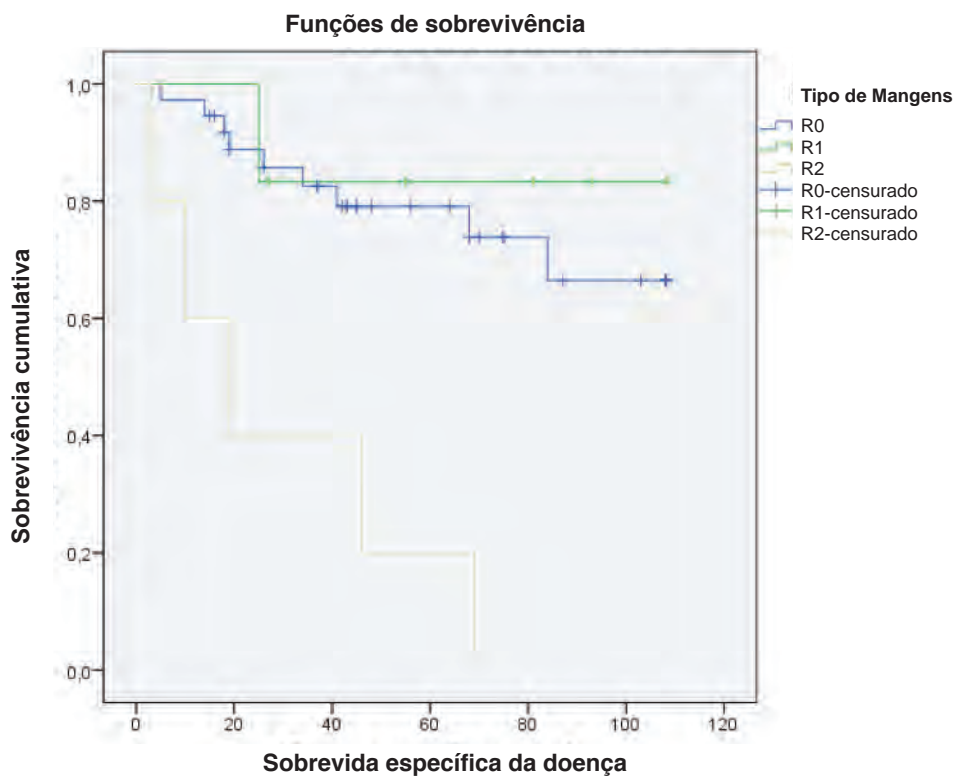


Figura 2. Sobrevivência global comparando margens cirúrgicas da primeira cirurgia R0 vs R1 vs R2 $p < 0,001$.

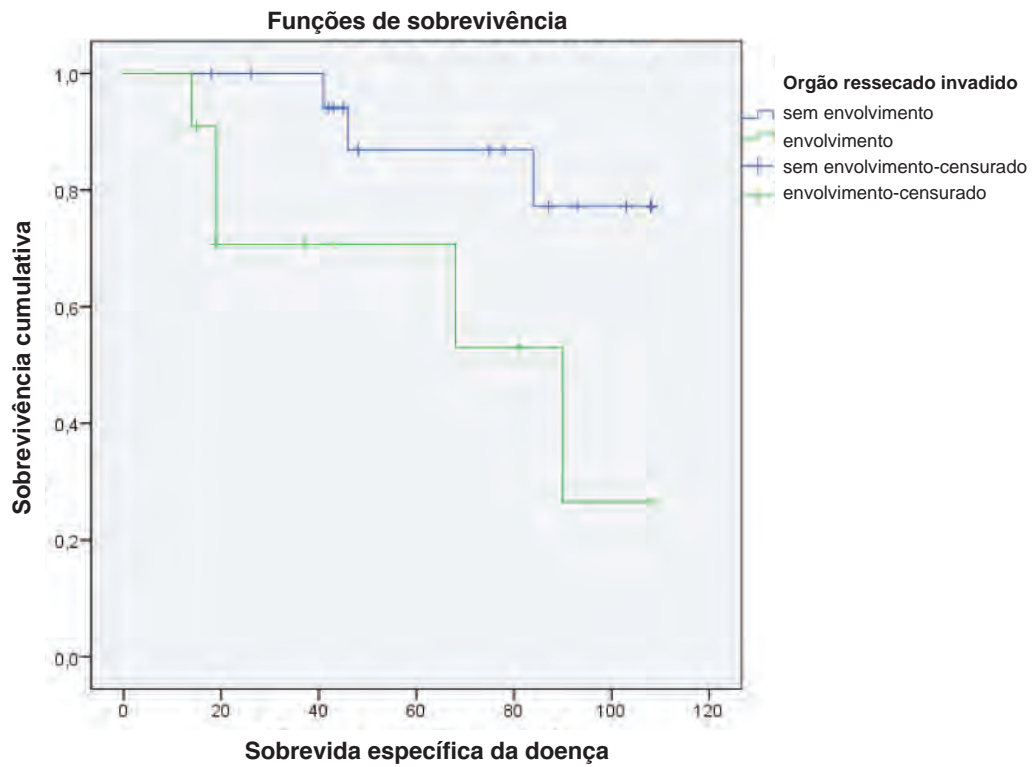


Figura 3. Sobrevivência global comparando doença com e sem envolvimento de órgãos adjacentes $p = 0,022$.

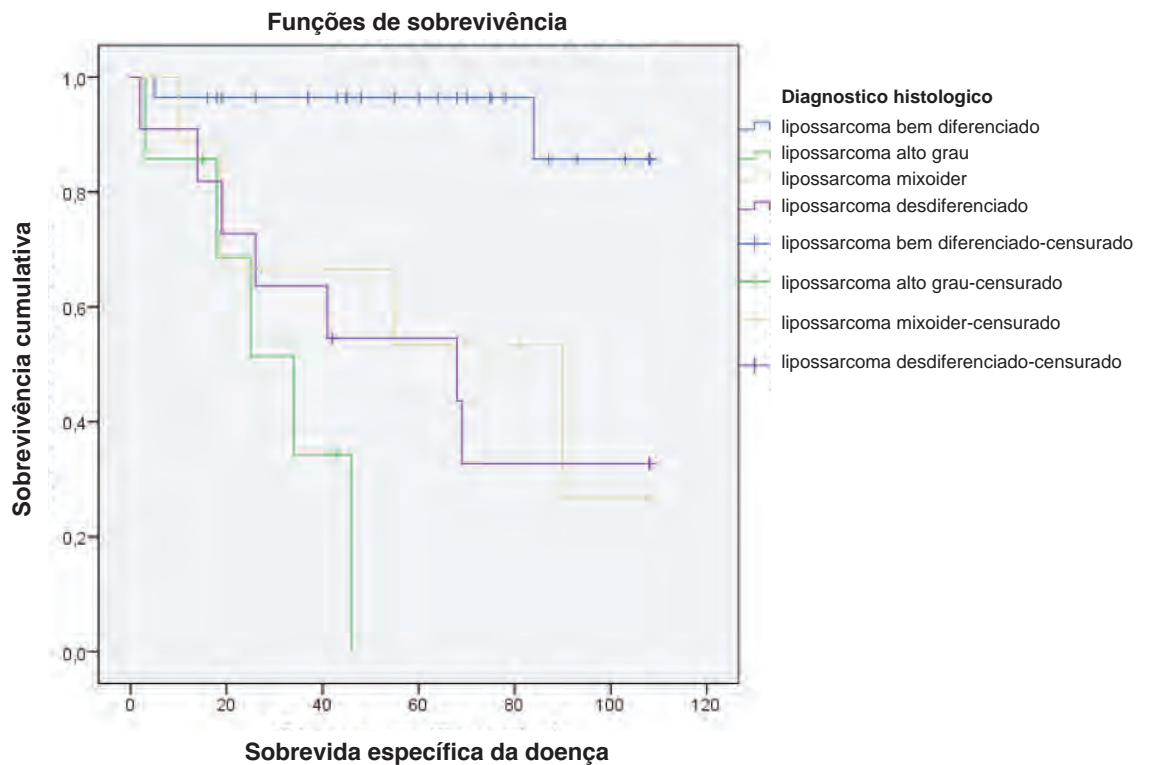


Figura 4. Diferença de sobrevivência entre subtipos histológicos de lipossarcomas $p < 0,001$.

fatores: grau de necrose e número de mitoses) se mostraram preditivos de sobrevivência.

Histologicamente também se verificou melhor prognóstico nos tumores bem diferenciados, comparando com lipossarcomas mixoides ou desdiferenciados ($p = 0,003$), contudo, nem a mudança no subtipo histológico após a recidiva ($p = 0,877$) nem a desdiferenciação da recidiva relativamente ao lipossarcoma primário ($p = 0,817$) tiveram impacto na sobrevivência.

Em relação ao tratamento cirúrgico, os doentes que foram submetidos a uma, duas e três ou mais cirurgias não tiveram diferença significativa na sobrevivência global ($p = 0,325$).

Nos doentes que realizaram quimioterapia adjuvante, verificou-se uma pior SED ($p = 0,02$). A análise do impacto dos diferentes esquemas de quimioterapia adjuvante não foi realizada pelo baixo número de doentes nesta condição, assim como pela dificuldade em padronizar grupos para comparação.

Discussão

A raridade desta patologia associada à sua heterogeneidade, variabilidade histológica e de comportamento biológico, justifica o facto de esta série com 55 doentes ser a maior coorte nacional de lipossarcoma retroperitoneais do conhecimento dos autores. Pretendeu-se analisar um grupo de doentes que se apresentasse o mais próximo possível do estado atual do tratamento, selecionando-se assim um conjunto de doentes tratados recentemente. Contudo, este período inclui a nova classificação da Organização Mundial de Saúde, o que pode levar a um viés na classificação histopatológica desta entidade.

Como seria esperado³, os doentes apresentam-se ao diagnóstico com lesões volumosas (mediana de 20 cm). Verificou-se, contudo, uma dificuldade em obter um diagnóstico preciso no pré-operatório mesmo quando se recorreu à caracterização por biópsia destas lesões. Tanto do ponto de vista imagiológico como na tentativa de caracterização histológica, apenas se conseguiu o diagnóstico em pouco mais de metade dos doentes. Este facto não deixa de ser surpreendente uma vez que o lipossarcoma tem características imagiológicas muito próprias⁶ e sustenta a metodologia usada pelos autores, de apenas considerar como “diagnóstico” os relatórios imagiológicos que explicitamente consideravam o lipossarcoma como a hipótese de diagnóstico mais provável. O Grupo Transatlântico de Investigação de Sarcomas Retroperitoneais¹² recomenda a realização de biópsia nestes doentes. O nosso grupo defende que a utilidade da biópsia pré-operatória está reservada a dois cenários: na necessidade em distinguir lesões de origem linfóide ou germinativas dos tumores de tecido conjuntivo e nas situações de lesões irresssecáveis ou no limite da ressecabilidade, quando se pretende realizar tratamentos paliativos ou neoadjuvantes, respetivamente. Não sendo uma população que reflita unicamente a nossa conduta clínica uma vez que os doentes podem ter sido avaliados inicialmente noutros centros, estes dados não nos permitem recomendar a caracterização histológica pré-operatória por rotina. O principal desafio para o médico que gere estes doentes passa pela avaliação da ressecabilidade dos tumores.

O tratamento principal consiste na possibilidade de resseção cirúrgica completa. Esta série reflete os doentes selecionados para cirurgia, tendo apenas um doente realizado quimioterapia neoadjuvante. Apesar da terapêutica neoadjuvante estar descrita na literatura¹⁶, estas experiências estão restritas a pequenas séries analisadas retrospectivamente dificilmente generalizáveis ou protocoláveis para permitir estudos prospectivos. Estas limitações dificultam a implementação de linhas de orientação e justificam o baixo uso pelo nosso grupo da quimioterapia/radioterapia perioperatória. Aguardam-se os resultados do ensaio STRASS que poderá esclarecer em definitivo o papel da radioterapia neoadjuvante neste contexto, que terminou recrutamento em dezembro 2016¹⁷.

Enfatiza-se a procura de determinantes genéticos para esta entidade nomeadamente o CDK4, MDM2 e HMGA2 associados a amplificações do cromossoma 12q, permitindo o desenvolvimento de agentes terapêuticos específicos, como inibidores do CDK4 e antagonistas do MDM2, nomeadamente a nutlina-3a¹¹.

A estratégia cirúrgica constitui o principal foco deste trabalho uma vez que atulamente constitui a única modalidade terapêutica curativa. Persistem dúvidas relativamente à extensão da cirurgia necessária. Alguns estudos favorecem a resseção compartimental, mesmo em doenças de baixo grau. O nosso grupo mantém a abordagem cirúrgica clássica nesta patologia, respeitando os limites da neoplasia, evitando a violação tumoral e ressecando órgãos que macroscopicamente se apresentem envolvidos pela neoplasia, com ênfase na resseção macroscopicamente completa. Esta estratégia condicionou a necessidade de resseção de órgãos em 41 (65%), doentes só se comprovando esta invasão em 11 doentes, que é concordante com a bibliografia¹⁸. Esta avaliação intraoperatória, consolidada pela experiência dos cirurgiões dedicados a esta área, é fundamental uma vez que ficou demonstrado que a invasão de estruturas adjacentes condiciona um pior prognóstico. Destes resultados ressaltam duas informações relevantes: a invasão de órgãos adjacentes é pouco frequente em lipossarcomas bem diferenciados, comparando com os restantes grupos; e a avaliação intraoperatória pode sobrevalorizar esta extensão extratumoral. Parece-nos, contudo, difícil reduzir o número de ressecções multiviscerais uma vez que a resseção orgânica não é só levada a cabo quando existe invasão direta, mas também quando a tentativa de disseção do órgão adjacente possa pôr em causa a qualidade das margens. Por outro lado, aliando estes resultados ao facto dos doentes com ressecções macroscopicamente completas terem o mesmo resultado independentemente de margens R0, margens tangenciais, violação da pseudocápsula e até mesmo R1, leva-nos a concluir que adotar ressecções compartimentais como estratégia cirúrgica mínima poderá ser uma medida exagerada em muitos doentes. Ressalva-se, contudo, que todos os doentes R1 na nossa série recidivaram e que a ausência de impacto na sobrevivência global e específica de doença pode prender-se com o volume de doentes assim como da necessidade de maior tempo de *follow-up*. A resseção compartimental pode permitir cirurgias R0 em até 90%, dos doentes enquanto que a abordagem clássica se fica pelos 60%¹².

Sabemos também que as margens R1 numa primeira cirurgia aumentam a probabilidade de recidiva. Contudo desconhece-se se este evento tem impacto na sobrevivência global.

Classicamente os lipossarcoma eram descritos em 3 grupos: bem diferenciados, mixoides e de alto grau. Dentro do grupo dos lipossarcomas bem diferenciados surge a classificação dos lipossarcomas desdiferenciados. Múltiplos autores vêm a diferenciar 4 grupos criando a classe própria dos lipossarcoma desdiferenciados. Conforme foi observado, a histologia é um fator de prognóstico importante e poderá condicionar diferenças na agressividade local. Verificámos, de facto, uma maior percentagem de envolvimento de órgãos adjacentes no lipossarcomas desdiferenciados, mixoides e de alto grau comparativamente aos bem diferenciados. Tanto a diferença na sobrevivência como o diferente comportamento local levam-nos a considerar a quarta classe – lipossarcoma desdiferenciados – como distinta dos lipossarcoma bem diferenciados o que também é suportado por estudos prévios⁷.

Verificou-se igualmente uma diferença marcada de SED entre géneros, associado a uma maior incidência de casos bem diferenciados na mulher. Dada a origem lipomatosa destas lesões, a interação hormonal poderá ter um papel importante no desenvolvimento de uma doença mais indolente e menos agressiva na mulher que no género masculino¹⁹.

O tratamento da recidiva também é fonte de discussão atual. Alguns autores⁴ sugerem vigiar a recidiva imagiologicamente respeitando o limite de crescimento até 9 mm por mês como indicação cirúrgica, considerando a razão de crescimento superior a 10 mm indicação para tratamento paliativo, outros grupos advogam que a reoperação não tem papel no tratamento destes doentes¹². Tanto os nossos resultados como os que foram publicados por Damas et al. em 2011¹³ não conferem pior prognóstico aos doentes reoperados, nem se verificou um pior prognóstico nos doentes reoperados cujas recidivas eram acompanhadas por desdiferenciação do sarcoma inicial.

As terapêuticas adjuvantes são instituídas de forma individualizada com ponderação de grau histológico e subtipo histológico. Consideramos realizá-la nos casos de doença biologicamente mais agressiva. Tanto na nossa série como no trabalho de Miura et al.²⁰ não existe evidência que suporte o uso da quimioterapia adjuvante neste contexto tendo em conta os piores *outcomes* observados.

Neste grupo, o género, o subtipo histológico, o grau tumoral e a invasão de órgãos adjacentes foram identificados como fatores biológicos determinantes no prognóstico ressaltando-se a impossibilidade de realizar a análise multivariada nesta coorte pelo volume limitado de doentes. Cabe à equipa multidisciplinar selecionar os doentes capazes de tolerar uma cirurgia em que seja possível realizar uma resseção macroscopicamente completa^{11,12}, que é, atualmente, a única garantia de cura.

Conclusões

Este grupo raro de doentes levanta várias questões em relação à orientação clínica. Com base nestes resultados, continua-se a defender uma primeira abordagem baseada no estudo

imagiológico de qualidade, colocando-se em dúvida a necessidade da caracterização histológica universal neste grupo de doentes que sejam elegíveis para resseção cirúrgica. O principal objetivo de uma primeira abordagem cirúrgica deve consistir na resseção macroscopicamente completa associada a resseção multiorgânica caso a violação tumoral seja posta em causa. A resseção compartimental poderá não ser o novo paradigma na abordagem cirúrgica em todos os doentes, embora se admita que alguns possam vir a beneficiar desta abordagem. A recidiva tumoral é um evento frequente e que na nossa experiência deve ser abordada cirurgicamente mantendo-se esta como a única hipótese curativa.

Referências

1. Bishop AJ, Zagars GK, Torres KE, et al. Combined modality management of retroperitoneal sarcomas: a single-institution series of 121 patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2015;93(1):158-165.
2. Poster GA, Baxter NN, Pister PWT. Retroperitoneal sarcomas a population based analysis of epidemiology surgery and radiotherapy. *Cancer.* 2006;106:1610-1616.
3. Bremjit PJBS, Jones RL, Chai X, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2150-2158.
4. Park JO, Qin L, Prete F, et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal lipossarcoma – the one centimeter per month rule. *Ann Surg.* 2009;250:977-982.
5. Nathan H, Raut CP, Thornton K, et al. Predictor of survival after resection of retroperitoneal sarcoma. A population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system. *Ann Surg.* 2009;250:970-976.
6. Fiore M. Distinguishing between well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal lipossarcomas in the pre-operative setting: a work in progress in the era of precision medicine. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1055-1056.
7. Toulmonde M, Bonvalot S, Coquard IR, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French sarcoma group. *Annals of Oncol.* 2014;25:730-734.
8. Gronchi A, Micelli R, Allard MA, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and post relapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1447-1454.
9. Mussi C, Colombo P, Bertuzzi A, et al. Retroperitoneal Sarcoma: is it time to change the surgical policy? *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2136-2142.
10. Raut CP, Swallow CJ. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1481-1484.
11. Brennan MF, Antonesco CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014;260(3):416-422.

12. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcomas (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):256-263.
13. Damas C, Farricha V, Abecassis N, Mendes Almeida C. Abordagem terapeutica dos sarcomas restroperitoneais – experiência de 10 anos num centro de referência. *Rev Port Cirurgia.* 2011;16:7-11.
14. Crago AM. Extended surgical resection and histology in retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1401-1403.
15. Fletcher CDM, Hogendoorn PCW, Mertens F, Bridge J WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO 2013
16. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A, et al. High-dose continuous infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated lipossarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2014;4:16.
17. European Organisation for Research and treatment of cancer – EORTC (2012). A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcomas (RPS):STRASS. <http://www.eortc.be/clinicaltrials/details.asp?protocol=62092> acedido a 31 Agosto 2016
18. Pasquali S, Vohra E, Tsimopoulou I, et al. Outcomes following extended surgery for retroperitoneal sarcomas: Results from a UK referral center. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3550-3556.
19. Ingram DR, Dillon LM, Lev DC, et al. Estrogen receptor alfa and androgen receptor are commonly expressed in well-differentiated lipossarcoma. *BMC Clinical Pathology.* 2014; 14:42.
20. Miura JT , Charlson J, Gamblin TC, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1386-1392.

Imagens em Oncologia

Autores:

Nuno Almeida Costa
Mariana Afonso

Afiliação:

Nuno Almeida Costa
Serviço de Radiologia, IPO-Porto, Portugal
Mariana Afonso
Serviço de Anatomia Patológica IPO-Porto,
Portugal

Conflitos de interesse:

Sem conflitos de interesse.

Financiamento:

Não se aplica.

Autor para correspondência:

Nuno Almeida Costa
Rua Loteamento do Castanhal 341, 4760-830,
Vila Nova de Famalicão
Email: nunoada@hotmail.com

Síndrome de Stewart-Treves

Stewart-Treves Syndrome

Resumo

Objetivo: Apresentação de caso raro e revisão das características dos angiossarcomas da mama secundários a linfedema: síndrome de Stewart-Treves.

Métodos: Imagens de TC, RM e fotografia de recessão cirúrgica são apresentadas juntamente com discussão clínica do caso e breve descrição da patologia.

Resultados: Diagnóstico e cirurgia precoces oferecem possibilidade de melhorar o mau prognóstico deste tumor. Os sinais clínicos iniciais são variáveis incluindo máculas violáceas, nódulos cutâneos, massas subcutâneas ou escaras crônicas. Estudos imagiológicos como a RM auxiliam no diagnóstico e avaliação da extensão local da doença.

Conclusão: Linfedema crónico em que sinais clínicos, imagens de TC/RM demonstram nódulos ou espessamentos cutâneos/subcutâneos fora das áreas irradiadas num membro edematoso após mastectomia e radioterapia sugerem síndrome de Stewart-Treves.

Palavras-chave: Stewart-Treves, angiossarcoma secundário, angiossarcoma mama.

Abstract

Goals: To present and review the appearance of a rare case of lymphoedema secondary breast angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome).

Methods: Diagnostic computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) images and a specimen photograph are presented, with a clinical case discussion and a brief pathology description.

Outcomes: Early diagnosis and prompt surgery are crucial to improve the poor prognosis of this tumor. Early signs of the condition vary, including purplish patches that develop into skin nodules, a mass under the skin, or a poorly healing eschar. Radiological studies, mainly MR, aids in the diagnosis and disease extension assessment.

Conclusion: Chronic lymphoedema in which clinical signs and CT/MR scans demonstrate nodules or enhanced skin thickening outside a radiated field in an oedematous limb after mastectomy and radiotherapy suggest the Stewart-Treves syndrome.

Key words: Stewart-Treves, secondary angiosarcoma, breast angiosarcoma.

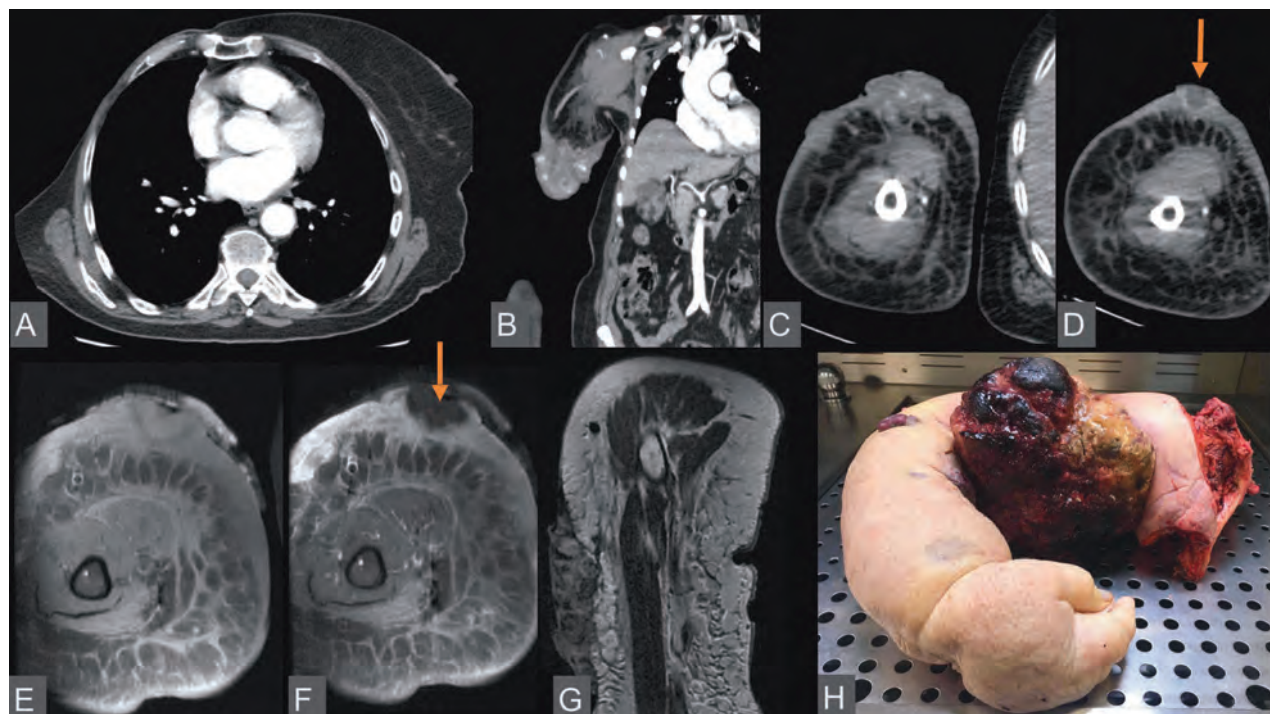


Figure 1. 62-year-old-woman with secondary breast angiosarcoma associated with lymphoedema.

Explicative text

We present the case of a 62-year-old-woman with high-grade secondary breast angiosarcoma associated with lymphoedema: Stewart-Treves Syndrome (Figure 1).

The patient had undergone a right mastectomy 6 years before due to an invasive ductal breast carcinoma. Follow-up thoracoabdominal computed tomography (CT) evaluation (Figure 1-A) performed 1 year after surgery showed no evidence of metastases; however, right arm lymphoedema had been present since the surgery. Now the patient presents purplish discoloration with multiple palpable skin nodules. Coronal (Figure 1-B) and axial (Figure 1-C,D) CT images show marked skin thickening with enhanced skin nodules and an area of ulceration (arrow). Axial T1 FS (Figure 1-E), sagittal T2 (Figure 1-G), and axial post-gadolinium (Figure 1-F) magnetic resonance (MR) images reveal severe right arm soft tissue oedema with marked skin nodular thickening and enhancement with non-enhancing ulcerated components. The gross specimen (Figure 1-H) obtained 3 weeks after the MR study demonstrates the rapidly growing partially ulcerated mass on the skin.

Secondary angiosarcoma of the breast is a rare tumor known to appear in older women following radiotherapy for breast cancer.¹ When associated with chronic lymphoedema and outside a radiated field, secondary angiosarcoma in an oedematous limb after mastectomy and radiotherapy is referred to as Stewart-Treves syndrome.² The underlying cause of the condition is poorly understood. Early signs of the condition vary and may include purplish patches that develop into skin nodules, a mass under the skin, or a poorly healing eschar with recurrent bleeding and oozing.³ Its sometimes harmless appearance may contribute to a delay and neglect by both patients

and physicians.⁴ Imagiological studies, mainly MR imaging, aids in the diagnosis and disease extension assessment.^{5,6}

Wide local excision is often reported, but whether or not all irradiated skin is removed is not specified. It is clear that aggressive treatment is necessary; however, the role of neoadjuvant, and adjuvant chemotherapy and radiotherapy remains ill-defined.⁷

This is a rare presentation as increased use of breast conservation therapy and sentinel lymph node sampling has lowered the incidence of treatment-related lymphoedema. A chronic lymphoedema in which CT or MR imaging scans demonstrate nodules or enhanced skin thickening outside a radiated field in an oedematous limb after mastectomy and radiotherapy suggest Stewart-Treves syndrome.

Acknowledgements

Funding: No funding or sponsorship was received for this study or the publication of this article.

Authorship: All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval to the version to be published.

Medical writing, editorial, and other assistance: None.

Disclosures: Nuno Almeida Costa and Mariana Afonso declare that they have no conflict of interest.

This article does not contain any new studies with human or animal subjects performed by any of the authors. Further details on radiotherapy sessions (length, duration and size of the beam therapy) are not included in this manuscript due to lack of information at the stage of writing process.

References

1. Arora TK, Terracina KP, Soong J, Idowu MO, Takabe K. Primary and secondary angiosarcoma of the breast. *Gland Surgery*. 2014;3(1):28-34.
2. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the Breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:533-538.
3. Brenn T, Fletcher CD. Postradiation vascular proliferations: an increasing problem. *Histopathology*. 2006; 48:106-114.
4. Roy P, Clark MA, Thomas JM. Stewart-Treves syndrome-treatment and outcome in six patients from a single centre. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:982-986.
5. Sanders LM, Groves AC, Schaefer S. Cutaneous angiosarcoma of the breast on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:W143-146.
6. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, et al. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology*. 2007;242:725-734.
7. Fodor J, Orosz Z, Szabó E, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:499-504.

Akynzeo®

300 mg netupitant/0,5 mg palonossetrom

Ação simultânea sobre os 2 mecanismos de controlo das NVIO numa única dose¹⁻⁵

**AVALIAÇÃO
PRÉVIA
CONCLUÍDA**

Disponível em:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao>
AKY-0319-021

**Toma única
Dupla ação
5 dias de prevenção
das NVIO¹⁻⁵**

NVIO - Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8 do RCM.

NOME DO MEDICAMENTO Akynzeo 300 mg/0,5 mg cápsulas **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada cápsula contém 300 mg de netupitant e cloridrato de palonossetrom equivalente a 0,5 mg de palonossetrom. Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada cápsula contém 7 mg de sorbitol e 20 mg de sacarose. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM. **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS** **Indicações terapêuticas** Akynzeo é indicado em adultos para a - Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica, à base de cisplatina. - Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica. **Posologia e modo de administração** **Posologia** **Adultos** Deve administrar-se uma cápsula de 300 mg/0,5 mg aproximadamente uma hora antes do início de cada ciclo de quimioterapia. A dose oral recomendada de dexemetasona deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com Akynzeo (ver secção 4.5 e o esquema de administração dos estudos clínicos na secção 5.1 do RCM). **Idosos** Não é necessário um ajuste posológico nos doentes idosos. Deve ter-se precaução ao utilizar-se este medicamento em doentes com mais de 75 anos de idade, devido à semivida longa das substâncias ativas e à experiência limitada nesta população. **Compromisso renal** Não é considerado necessário fazer-se um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A farmacocinética do palonossetrom ou do netupitant não foi estudada em indivíduos com doença renal em fase terminal a exigirem hemodiálise e não estão disponíveis dados sobre a eficácia ou segurança do Akynzeo nestes doentes. Por conseguinte, deve evitar-se a sua utilização nestes doentes. **Compromisso hepático** Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Os dados existentes em doentes com compromisso hepático grave são limitados. Uma vez que a utilização em doentes com compromisso hepático grave pode estar associada a um aumento da exposição ao netupitant, Akynzeo deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2). **Modo de administração** Via oral. A cápsula deve ser engolida inteira. A mesma pode ser tomada com ou sem alimentos. **Contraindicações** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Gravidez (ver secção 4.6 RCM). **Advertências e precauções especiais de utilização** **Obstipação** Dado que o palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução Intestinal subaguda devem ser monitorizados após a sua administração. Foram notificados casos de obstipação com impacto fecal associados ao palonossetrom 0,75 mg que exigiram hospitalização. **Síndrome da serotonina** Tem havido notificações de síndrome da serotonina com a utilização de antagonistas do 5-HT₃, quer isoladamente, quer em associação com outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina [SRSS] e os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina [IRSN]). Aconselha-se uma observação adequada dos doentes para ver se existem sintomas do tipo síndrome da serotonina. **Prolongamento de QT** Foi conduzido um estudo do ECG em voluntários adultos saudáveis do sexo masculino e feminino com 200 ou 600 mg de netupitant oral, administrados em associação com, respetivamente, 0,5 ou 1,5 mg de palonossetrom oral. O estudo não demonstrou haver efeitos clinicamente importantes nos parâmetros do ECG. Contudo, dado que o Akynzeo contém um antagonista do receptor 5-HT₃, deve ter-se precaução ao utilizar-se concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em doentes que têm um prolongamento do intervalo QT ou que têm probabilidade para tal. Estas afecções incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento de QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiaritmia, distúrbios da condução e em doentes que estejam a tomar medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que conduzam a um prolongamento de QT ou a anomalias eletrolíticas. A hipocalcémia e a hipomagnesémia devem ser corrigidas antes da administração. Este medicamento não deve ser utilizado para prevenir as náuseas e vômitos nos dias a seguir à quimioterapia se não estiverem associados a outra administração de quimioterapia. Não deve ser utilizado para tratar as náuseas e vômitos a seguir à quimioterapia. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber concomitantemente substâncias ativas administradas por via oral, que sejam metabolizadas primariamente pelo CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito, tais como a ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanilo e quinidina (ver secção 4.5). **Agentes quimioterápicos que são substratos do CYP3A4** O netupitant é um inibidor moderado do CYP3A4 e pode aumentar a exposição de agentes quimioterápicos que são substratos do CYP3A4, p. ex., o docetaxel (ver secção 4.5). Como tal, os doentes devem ser monitorizados para ver se há um aumento da toxicidade dos agentes quimioterápicos que são substratos do CYP3A4, incluindo o irinotecano. Para além disso, o netupitant também pode afetar a eficácia de agentes quimioterápicos que requerem ativação através do metabolismo do CYP3A4. **Excipientes** O Akynzeo contém sorbitol e sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Também pode conter vestígios de lecitina derivada da soja. Como tal, os doentes com hipersensibilidade conhecida ao amendoim ou à soja devem ser cuidadosamente monitorizados para ver se existem sinais de uma reação alérgica. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Quando o Akynzeo é utilizado concomitantemente com outro inibidor do CYP3A4, as concentrações plasmáticas do netupitant podem aumentar. Quando o Akynzeo é utilizado concomitantemente com medicamentos que induzem a atividade do CYP3A4, as concentrações plasmáticas do netupitant podem ficar reduzidas e isto pode resultar numa diminuição da eficácia. Este medicamento pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que sejam metabolizados através do CYP3A4. No ser humano, o netupitant é eliminado principalmente por metabolismo hepático mediado pelo CYP3A4 com uma excreção renal marginal. No ser humano, o netupitant com uma dose de 300 mg é um substrato e um inibidor moderado do CYP3A4. O palonossetrom é eliminado do organismo tanto por excreção renal como por vias metabólicas, sendo estas últimas mediadas por múltiplas enzimas CYP. O palonossetrom é metabolizado principalmente pelo CYP2D6, havendo uma contribuição menor das isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2. Com base em estudos *in vitro*, o palonossetrom não inibe nem induz a isoenzima do citocromo P450 com concentrações clinicamente relevantes. **Interação entre o netupitant oral e o palonossetrom oral** Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o netupitant oral e o palonossetrom oral. **Interação com substratos do CYP3A4** **Dexametasona** A coadministração de uma dose única de 300 mg de netupitant com um regime de dexametasona (20 mg no Dia 1, seguidos de 8 mg duas vezes por dia desde o Dia 2 ao Dia 4) aumentou significativamente a exposição à dexametasona de forma dependente do tempo e da dose. A AUC₀₋₂₄ (Dia 1), a AUC₂₄₋₃₆ (Dia 2), e a AUC₈₄₋₁₀₈ e a AUC_{84-∞} (Dia 4) da dexametasona aumentaram 2,4 vezes com a coadministração de 300 mg de netupitant. O perfil farmacocinético do netupitant permaneceu inalterado quando administrado em associação com a dexametasona. Como tal, a dose de dexametasona oral deve ser reduzida aproximadamente 50% quando coadministrada com o Akynzeo (ver secção 4.2). **Medicamentos quimioterápicos (docetaxel, etoposídeo, ciclofosfamida)** A exposição ao docetaxel e ao etoposídeo aumentou 37% e 21%, respetivamente, quando coadministrados com o Akynzeo. Não se observou um efeito consistente com a ciclofosfamida após a coadministração do netupitant. **Contracetivos orais** Quando administrado com uma dose única oral de 60 µg de etinilestradiol e 300 µg de levonorgestrel, o Akynzeo não teve um efeito significativo na AUC do etinilestradiol e aumentou a AUC do levonorgestrel 1,4 vezes; não é provável que haja efeitos clínicos na eficácia da contraceção hormonal. Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética do netupitant e do palonossetrom. **Eritramicina e midazolam** A exposição à eritramicina e ao midazolam aumentou aproximadamente 1,3 e 2,4 vezes, respetivamente, quando cada um foi coadministrado com o netupitant. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes. O perfil farmacocinético do netupitant não foi afetado pela administração concomitante de midazolam ou de eritramicina. Deve ter-se em consideração os efeitos potenciais do aumento das concentrações plasmáticas do midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ao administrar-se estas substâncias ativas com o Akynzeo. **Medicamentos serotoninérgicos (p. ex., ISRS e IRSN)** Tem havido notificações de síndrome da serotonina após a utilização concomitante de antagonistas do 5-HT₃ e de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo ISRS e IRSN) (ver secção 4.4). **Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do Akynzeo** O netupitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4; como tal, a coadministração com medicamentos que inibem ou induzem a atividade do CYP3A4 pode influenciar as concentrações plasmáticas do netupitant. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifamicina) deve ser evitada. **Efeito do cetoconazol e da rifamicina** A administração de cetoconazol, um inibidor do CYP3A4, com Akynzeo aumentou a AUC do netupitant 1,8 vezes e a C_{max} 1,3 vezes em comparação com a administração de Akynzeo isoladamente. A coadministração com cetoconazol não afetou a farmacocinética do palonossetrom. A administração de rifamicina, um indutor do CYP3A4, com Akynzeo isoladamente, diminuiu a AUC do netupitant 5,2 vezes e a C_{max} 2,6 vezes. A coadministração de rifamicina não afetou a farmacocinética do palonossetrom. Consequentemente, a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol) deve ser feita com precaução e a administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., rifamicina) deve ser evitada. **Interações adicionais** É improvável que o Akynzeo interaja com medicamentos que sejam substratos da gp-P. O netupitant não é um substrato da gp-P. Não se observaram alterações na farmacocinética da digoxina quando se administrou netupitant no Dia 8 de um regime de 12 dias com digoxina. Os dados *in vitro* mostram que o netupitant inibe a UGT2B7, não estando estabelecida a amplitude de um tal efeito no enquadramento clínico. Recomenda-se precaução ao associar-se o netupitant a um substrato oral desta enzima (p. ex., zidovudina, ácido valproico, morfina). Os dados *in vitro* mostram que o netupitant é um inibidor da gp-P. Num estudo efetuado em voluntários saudáveis, o netupitant não afetou a exposição da digoxina, um substrato da gp-P, que aumentou a sua C_{max} 1,09 vezes [IC de 90% 0,9-1,31]. Não se exclui que este efeito possa ser mais acentuado, e nesse caso poderá ser mais acentuado, em doentes oncológicos, especialmente naqueles com função renal anormal. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando o netupitant é associado à digoxina ou a outros substratos da gp-P, tais como, o dabigatran ou a colchicina. **Fertilidade, gravidez e aleitamento** **Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres** As mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou engravidar enquanto estiverem a fazer tratamento com Akynzeo. Antes do tratamento deve efetuar-se um teste de gravidez em todas as mulheres na pré-menopausa. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e até um mês após o tratamento com este medicamento. **Gravidez** **Netupitant** A quantidade de dados sobre a utilização de netupitant em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos teratogénicos no coelho, sem existência de uma margem de segurança (ver secção 5.3). **Palonossetrom** A quantidade de dados sobre a utilização de palonossetrom em mulheres grávidas é inexistente. Os dados obtidos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos de palonossetrom no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O Akynzeo é contraindicado durante a gravidez. **Amenstruação** Desconhece-se se o palonossetrom ou o netupitant são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a lactação. O Akynzeo não deve ser utilizado durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Akynzeo e durante 1 mês após a última dose. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas** Os efeitos de Akynzeo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Uma vez que pode induzir tonturas, sonolência ou fadiga, os doentes devem ser advertidos a não conduzirem ou utilizarem máquinas se os referidos sintomas ocorrerem. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas frequentes notificadas com Akynzeo foram cefaleias (3,6%), obstipação (3,0%) e fadiga (1,2%). Nenhum destes acontecimentos foi grave. **Lista tabelada de reações adversas** O perfil de segurança de Akynzeo foi avaliado em 1169 doentes com cancro que receberam pelo menos um ciclo de quimioterapias oncológicas altamente emetogénicas ou moderadamente emetogénicas em três estudos em dupla ocultação, com controlo ativo. As reações adversas notificadas com uma incidência maior com o Akynzeo do que com 0,5 mg de palonossetrom isoladamente, por dia, quer, encontram-se listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos corporais e frequências do MedDRA. A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência: Muito frequentes (≥1/10) Frequentes (≥1/100, <1/10) Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100) Muitos raros (<1/10.000) Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). **Reações adversas por classes de sistemas de órgãos:** **Infeções e infestações:** raras - Cistite. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** pouco frequentes - Neutropenia, Leucocitose; raras - Leucopenia, Leucocitose; raras - Leucopenia, Linfocitose. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** pouco frequentes - Diminuição do apetite; raras - Hipocalcémia. **Perturbações do fono-psiquiátricas:** pouco frequentes - Insónias; raras - Psicose aguda, Alteração do humor, Distúrbios do sono. **Doenças do sistema nervoso:** frequentes - Cefaleias; pouco frequentes - Tonturas; raras - Hiposteisia. **Afecções oculares:** raras - Conjuntivite, Visão turva. **Afecções do ouvido e do labirinto:** pouco frequentes - Vertigens. **Cardiopatias:** pouco frequentes - Bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau, Cardiomiopatia, Distúrbios da condução; raras - Arritmia, Bloqueio aurículo-ventricular de segundo grau, Bloqueio de ramo, Incompetência da válvula mitral, Isquemia do miocárdio, Extrasístoles ventriculares. **Vasculopatias:** pouco frequentes - Hipertensão; raras - Hipotensão. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** pouco frequentes - Soluços. **Doenças gastrointestinais:** frequentes - Obstipação; pouco frequentes - Dor abdominal, Diarreia, Dispepsia, Flatulência, Náuseas; raras - Disfagia, Saburra lingual. **Afecções dos rins, cálices e subcálices:** pouco frequentes - Alopecia, Urticária. **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** raras - Dores de costas. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** frequentes - Fadiga; pouco frequentes - Asténia; raras - Sensação de calor, Dor torácica não cardíaca, Paladar anormal. **Exames complementares de diagnóstico:** pouco frequentes - Aumento das transaminases hepáticas, Aumento da fosfatase alcalina no sangue, Aumento da creatinina no sangue, Prolongamento de QT no eletrocardiograma; raras - Aumento da bilirrubina no sangue, Aumento da creatina fosfocinase MB no sangue, Depressão do segmento ST no eletrocardiograma, Segmento ST-T anormal no eletrocardiograma, Aumento da topoina. **Descrição de reações adversas selecionadas:** Não foram atribuídas reações adversas frequentes ao netupitant, o componente novo da combinação fixa, já que a sua frequência foi similar à do palonossetrom oral isoladamente. Para além disso, foram notificadas como reações adversas com o palonossetrom oral, inchaço dos olhos, dispnéia e mialgias, mas estas não foram observadas durante o desenvolvimento do Akynzeo. Todas estas reações foram pouco frequentes. Foram notificados casos muito raros de anafilaxia, reações anafiláticas/anafilactóides e choque com a utilização de palonossetrom intravenoso após a introdução no mercado. **4.9 Sobredosagem** Não está disponível qualquer informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com Akynzeo. Foram utilizadas doses de netupitant até 600 mg e doses de palonossetrom até 6 mg em estudos clínicos sem quaisquer precauções em termos de segurança. Em caso de sobredosagem, o medicamento deve ser descontinuado e deve proporcionar-se um tratamento de suporte geral e monitorização do doente. Dada a atividade antiemética do netupitant e do palonossetrom, a emese induzida por medicamentos pode não ser eficaz. Não foram efetuados estudos de diálise. Contudo, devido ao grande volume de distribuição do palonossetrom e do netupitant, é pouco provável que a diálise seja um tratamento eficaz para a sobredosagem. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. RCM aprovado em novembro de 2015. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não comparticipado. Para mais informação contactar o titular da AIA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Aapro M et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonossetrom, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25:1328-33. 2. Hesketh PJ et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonossetrom, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014;25:1340-46. 3. Gralla RJ et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonossetrom, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25:1333-39. 4. Rojas C et al. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:26-37. 5. Akynzeo, Resumo das Características do Medicamento em vigor.

HELSINN
Building quality cancer care together

DISTRIBUÍDO SOB LICENÇA
DA HELSINN HEALTHCARE S.A., SUÍÇA

**OM
PHARMA**

AKY-0218-17

OM PHARMA S.A.
R. da Indústria, 2 - Quinta Grande | 2610-088 Amadora | Lisboa - Portugal
Telef.: 21 470 85 00 | Fax: 21 470 85 06 | mailbox_ Lisboa@viforpharma.com
Cont. nº 500 207 410 | Capital Social 5.000.000€ | Cons. Reg. Amadora nº 452

AGORA TAMBÉM
FINANCIADO PELO SNS[†]
ESCALONA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CABEÇA E PESCOÇO
CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS 2L

OPDIVO
(nivolumab)
CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

O Primeiro Anti-PD-1*

Aprovado em **6** tipos de tumor avançado com **9** indicações terapêuticas¹



Melanoma:

• **OPDIVO** em monoterapia, é indicado no tratamento de doentes adultos não previamente tratados, com melanoma avançado (irressecável ou metastático), sem mutação BRAF (BRAF wild-type), com um bom estado de performance [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1], e que não apresentem metástases cerebrais ativas.

Cancro do pulmão de células não-pequenas:

• **OPDIVO** em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células de histologia escamosa, estadio IIIB ou IV que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime quimioterapêutico de primeira linha contendo platina, e com um estado de performance, medido pelo ECOG, de 0 ou 1.

• **OPDIVO** em monoterapia, é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de não-pequenas células, histologia não escamosa, localmente avançado ou metastático que progrediu após quimioterapia contendo platina (e tratamento dirigido no caso de doentes com mutações tumorais positivas EGFR ou ALK) e em doentes com bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

Carcinoma das células renais avançado:

• **OPDIVO** em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado, de histologia de células claras, após terapêutica prévia antiangiogénica de primeira linha, e que não tenham recebido mais do que uma linha de terapêutica sistémica prévia.

Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço:

• **OPDIVO**, em monoterapia, é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, quando existe progressão durante ou nos 6 meses após terapêutica baseada em platina, em doentes com performance status ECOG 0 ou 1, sem metástases cerebrais.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Deve-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Nome do medicamento:** OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão (nivolumab). **Indicações terapêuticas:** **Melanoma:** em monoterapia ou em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos. Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, quando comparado a nivolumab em monoterapia (ver Resumo das Características do Medicamento (RCM) completo para informação adicional). **Tratamento adjuvante do melanoma:** é indicado no tratamento adjuvante de melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa. **Cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP):** é indicado, em monoterapia, para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos. **Carcinoma de células renais (CCR):** em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após terapêutica prévia em adultos. Em associação com ipilimumab é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/alto (ver RCM completo para informação adicional). **Linfoma de Hodgkin clássico (LHC):** é indicado, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina. **Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP):** é indicado, em monoterapia, para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático em adultos, quando existe progressão durante ou após terapêutica baseada em platina. **Carcinoma urotelial (CU):** é indicado, em monoterapia, para o tratamento do carcinoma urotelial em adultos, localmente avançado ou metastático, após falência terapêutica prévia de regime contendo platina. **Posologia e modo de administração:** **Posologia:** Em monoterapia, a dose recomendada de OPDIVO é 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas ou 480 mg de nivolumab a cada 4 semanas (consultar propriedades farmacodinâmicas do RCM para informação adicional), dependendo da indicação como indicado na tabela: **Tabela 1: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa de nivolumab em monoterapia.** **Melanoma:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos. **Carcinoma de células renais:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos. **Cancro do pulmão de células não-pequenas:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos. **Linfoma de Hodgkin clássico:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos. **Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos. **Carcinoma urotelial:** 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos. Como indicação em monoterapia, ver indicações terapêuticas. Se os doentes com melanoma ou CCR precisam de ser mudados de 240 mg cada 2 semanas para 480 mg cada 4 semanas, a primeira dose de 480 mg deve ser administrada duas semanas após a última dose de 240 mg. Similarmente, se os doentes precisarem de ser mudados de 480 mg cada 4 semanas para 240 mg cada 2 semanas, a primeira dose de 240 mg deve ser administrada quatro semanas após a última dose de 480 mg. No tratamento adjuvante do melanoma, a dose recomendada de OPDIVO é de 3 mg/kg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas. Para a terapêutica adjuvante, a duração máxima do tratamento com OPDIVO é de 12 meses. Em associação com ipilimumab: **Melanoma:** A dose recomendada é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas, como indicado na tabela 2. Para a fase em monoterapia, a primeira dose de nivolumab deve ser administrada: • 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 240 mg cada 2 semanas; ou • 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 480 mg cada 4 semanas. **Tabela 2: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa em associação com ipilimumab.** **Nivolumab:** 1 mg/kg durante 30 minutos. 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos. **Ipilimumab:** 3 mg/kg durante 90 minutos. **Carcinoma de células renais:** A dose recomendada é de 3 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas, como apresentado na tabela 3. Para a fase de monoterapia, a primeira dose de nivolumab deve ser administrada: • 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 240 mg cada 2 semanas; ou • 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 480 mg cada 4 semanas. **Tabela 3: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa em associação com ipilimumab.** **Nivolumab:** 1 mg/kg durante 30 minutos. 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos. **Ipilimumab:** 1 mg/kg durante 30 minutos. O tratamento, tanto em monoterapia como em associação com ipilimumab, deve ser continuado enquanto se observar benefício clínico ou até que o tratamento não seja tolerado pelo doente. Foram observadas respostas atípicas: aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou de pequenas lesões nos primeiros meses, seguido de redução tumoral. É recomendada a continuação do tratamento com nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab em doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até ser confirmada progressão de doença. **OPDIVO** ou **OPDIVO** em associação com ipilimumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de: reações adversas de grau 4 ou de grau 3 recorrentes; reações adversas persistentes de grau 2 ou 3, apesar do controlo (ver RCM completo para informação adicional). **Modo de administração:** para administração intravenosa apenas. É administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 ou 60 minutos, dependendo da dose (ver tabelas). OPDIVO não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bolus. A dose total de OPDIVO necessária pode ser administrada por perfusão diretamente como solução de 10 mg/ml ou pode ser diluída com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** No conjunto de dados agrupados de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia e em associação com ipilimumab em todos os tipos de tumor, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (30% e 43%, respetivamente), erupção cutânea (17% e 51%, respetivamente), prurido (12% e 35%, respetivamente), diarreia (12% e 42%, respetivamente) e náuseas (12% e 25%, respetivamente). Não foram identificados novos sinais de segurança com um seguimento mínimo de 24 meses no CPNP. A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). No conjunto de dados de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento adjuvante do melanoma (n = 452), as reações adversas mais frequentes (≥ 10%) foram fadiga (46%), erupção cutânea (29%), diarreia (24%), prurido (23%), náuseas (15%), artralgia (13%), dor musculoesquelética (11%) e hipotireoidismo (11%). A maioria das reações adversas foi ligeira a moderada (grau 1 ou 2). **Reações adversas com nivolumab em monoterapia:** Muito frequentes: neutropenia, diarreia, náuseas, erupção cutânea, prurido, fadiga, AST aumentada, ALT aumentada, fósforo alcalina aumentada, lipase aumentada, amilase aumentada, hipocalcémia, creatinina aumentada, hiperlipidemia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercalemia, hipercalcemia, hipocalcémia, hipomagnesémia, hiponatremia; Frequentes: pneumonia, infeção do trato respiratório superior, reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, hipotireoidismo, hipertireoidismo, diminuição de apetite, neuropatia periférica, cefaleia, tonturas, hipertensão, pneumonite, dispneia, tosse, colite, estomatite, vómitos, dor abdominal, obstipação, boca seca, vitição, xerose cutânea, eritema, alopecia, dor musculoesquelética, artralgia, púrcia, edema (incluindo edema periférico), bilirrubina total aumentada, hipoglicemia, hipermagnesémia, hipernatremia, descréscimo do peso; Pouco frequentes: pneumonia, bronquite, eosinofilia, insuficiência supra-renal, hipopituitarismo, hipofosfite, tireoide, diabetes mellitus, desidratação, acidose metabólica, hepatite, polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), urticária, visão turva, olhos secos, taquicardia, alergia do pericárdio, vasculite, efusão pleural, pancreatite, gastrite, eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária, polimialgia reumática, artrite, nefrite tubulo-intersticial, insuficiência renal (incluindo doença renal aguda), dor, dor no peito; Raros: linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi), reação anafilática, cetacidose diabética, colestase, síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miasténica, encefalite, arritmia (incluindo arritmia ventricular), fibrilhação atrial, miocardite, infiltração pulmonar, gastrite, úlcera duodenal, necrose epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjögren, miopatia, mielite (incluindo poliomielite), rabdomiólise; Desconhecida: rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada. Quando nivolumab é administrado em associação com ipilimumab, consulte o Resumo das Características do Medicamento de ipilimumab antes de iniciar o tratamento. Para informações adicionais sobre o perfil de segurança de ipilimumab em monoterapia, consulte o RCM do ipilimumab. **Melanoma:** No conjunto de dados agrupados de nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg no melanoma (n = 448) com um seguimento mínimo que varia entre 6 a 28 meses, as reações adversas mais frequentes (≥ 10%) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náuseas (26%), púrcia (19%), redução do apetite (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vómitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), cefaleia (11%) e dispneia (10%). A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg em CA209067, 154/313 (49%) apresentaram o primeiro aparecimento de reações adversas de grau 3 e 4 durante a fase inicial da associação. Entre os 382 doentes deste grupo que continuaram o tratamento na fase do agente único, 144 (38%) experienciaram pelo menos uma reação adversa de grau 3 ou 4 durante a fase do agente único. **CCR:** No conjunto de dados agrupados de nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg no CCR (n = 547) com um seguimento mínimo de 17,5 meses, as reações adversas mais frequentes (≥ 10%) foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náuseas (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), redução do apetite (14%), púrcia (14%), vómitos (11%), hipotireoidismo (11%). A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). Entre os doentes tratados com nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg em CA209214, 169/547 (31%) apresentaram o primeiro aparecimento de reações adversas de grau 3 e 4 durante a fase inicial da associação. Entre os 382 doentes deste grupo que continuaram o tratamento na fase do agente único, 144 (38%) experienciaram pelo menos uma reação adversa de grau 3 ou 4 durante a fase do agente único. **Reações adversas com nivolumab 1mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg:** Muito frequentes: hipotireoidismo, redução do apetite, cefaleia, dispnéia, colite, diarreia, vómitos, náuseas, dor abdominal, erupção cutânea, prurido, artralgia, fadiga, púrcia, AST aumentada, ALT aumentada, bilirrubina total aumentada, fósforo alcalina aumentada, lipase aumentada, amilase aumentada, creatinina aumentada, hiperlipidemia, hipoglicemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcémia, hipercalemia, hipercalcemia, hipocalcémia, hipomagnesémia, hiponatremia; Frequentes: pneumonia, infeção do trato respiratório superior, eosinofilia, reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, insuficiência supra-renal, hipopituitarismo, hipofosfite, hipertireoidismo, tireoide, desidratação, hepatite, neuropatia periférica, tonturas, visão turva, hipertensão, pneumonite, dispnéia, efusão pleural, tosse, colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, obstipação, boca seca, pele seca, eritema, alopecia, urticária, eritema, espasmos musculares, fraqueza muscular, insuficiência renal (incluindo doença renal aguda), edema (incluindo edema periférico), dor, dor no peito, arrepios, hipermagnesémia, hipernatremia, descréscimo do peso; Pouco frequentes: bronquite, sarcoidose, cetacidose diabética, diabetes mellitus, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), encefalite, arritmia (incluindo arritmia ventricular), fibrilhação atrial, miocardite, efusão pleural, periartrite, gastrite, duodenite, psoríase, espondiloartrite, síndrome de Sjögren, artrite, miopatia, mielite (incluindo poliomielite), rabdomiólise, nefrite tubulo-intersticial, dor no peito; Raros: afecção do pericárdio, necrose epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; Desconhecida: rejeição de transplante de órgão sólido, síndrome de listerium, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada. **Reações adversas com nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg:** Muito frequentes: hipotireoidismo, redução do apetite, diarreia, vómitos, náuseas, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga, púrcia, AST aumentada, ALT aumentada, bilirrubina total aumentada, fósforo alcalina aumentada, lipase aumentada, amilase aumentada, creatinina aumentada, hiperlipidemia, hipoglicemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipercalemia, hipercalcemia, hipocalcémia, hipomagnesémia, hiponatremia; Frequentes: pneumonia, infeção do trato respiratório superior, conjuntivite, reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, insuficiência supra-renal, hipofosfite, tireoide, diabetes mellitus, desidratação, hepatite, cefaleia, neuropatia periférica, tonturas, visão turva, hipertensão, pneumonite, dispnéia, efusão pleural, tosse, colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, obstipação, boca seca, pele seca, eritema, alopecia, urticária, eritema, espasmos musculares, fraqueza muscular, insuficiência renal (incluindo doença renal aguda), edema (incluindo edema periférico), dor, dor no peito, arrepios, hipermagnesémia, hipernatremia, descréscimo do peso; Pouco frequentes: bronquite, meningite asséptica, eosinofilia, cetacidose diabética, hipopituitarismo, acidose metabólica, polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), miasténia grave, urticária, arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite, gastrite, síndrome de Stevens-Johnson, vitição, eritema multiforme, alopecia, psoríase, polimialgia reumática, mielite (incluindo poliomielite), rabdomiólise, nefrite tubulo-intersticial; Desconhecida: meningite asséptica, sarcoidose. Nivolumab está associado a pneumonites imunitárias, a colite imunitária, a hepatite imunitária, a nefrite ou insuficiência renal imunitárias, a reações adversas cutâneas imunitárias, a outras reações adversas imunitárias, a reações relacionadas com a perfusão, a complicações do transplante alógeno de células hematopoiéticas no LHC, e a alterações laboratoriais e a imunogenecidade (ver RCM completo para informação adicional). Deve-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação. **Data de revisão:** maio de 2019. Medicamento de receita médica restrita. **Titular da A.I.M.:** Bristol-Myers Squibb Pharma EBG, Irlanda. **Nome e morada do representante do titular da A.I.M.:** Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A., Rua Cláudio Galeno, Edifício Alloga, Cabra Figa, 2635-154 Rio de Mouro. **Para mais informações deverá contactar o representante do titular da A.I.M.**

1. Resumo das Características do Medicamento de OPDIVO (nivolumab) e YERVOY (ipilimumab). *Aprovado pela Comissão Europeia https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo/opdivo.htm; https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy/yervoy.htm; https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/centrum/centrum.htm. [†]Indicações aprovadas e com avaliação prévia hospitalar detida: Melanoma em monoterapia WT em adultos; 2L Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas (CPCNP) em adultos; 2L Carcinoma de Células Renais (CCR) em adultos; 2L Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP) em adultos; † As seguintes indicações encontram-se com processo de avaliação em curso ou indelétrico pelas autoridades competentes: Melanoma em monoterapia BRAF+ em adultos; 1L Melanoma regime em adultos; Tratamento adjuvante do Melanoma em adultos; Carcinoma Urotelial (CU) em adultos; 3L+ Linfoma de Hodgkin clássico (LHC) em adultos; Carcinoma de Células Renais (CCR) em 1L em associação em adultos.

A ESCOLHA PÓS PROGRESSÃO

APROVADO¹

Em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) cuja doença progrediu após:

- alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK;
- ou crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK.

LORVIQUA[®]
LORLATINIB

LORVIQUA[®] 100mg 1 X DIA

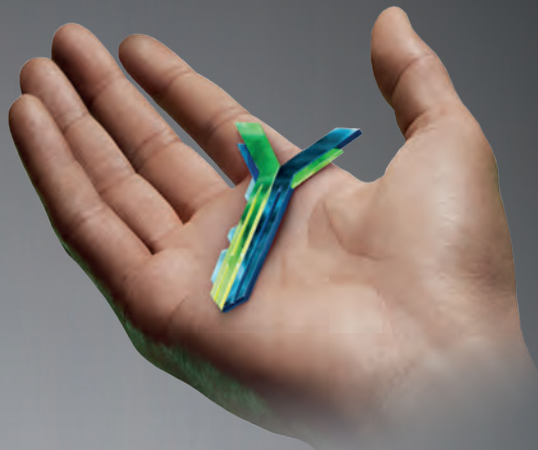
▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8 do RCM completo. **LORVIQUA** 25 mg ou 100 mg comprimidos revestidos por película. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg ou 100 mg de lorlatinib e 1,58 mg ou 4,20 mg de lactose monohidratada. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** LORVIQUA em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, positivo para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** O tratamento com lorlatinib deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos. **Posologia** A dose recomendada é de 100 mg de lorlatinib tomados por via oral uma vez por dia. **Duração do tratamento** O tratamento com lorlatinib é recomendado desde que o doente esteja a obter benefício clínico da terapêutica sem toxicidade inaceitável. **Doses esquecidas ou atrasadas** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Lorviqua, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre, a não ser que faltem menos de 4 horas para a dose seguinte; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceram de tomar. **Modificações de dose** Pode ser necessário interromper a toma ou reduzir a dose, com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução de dose de lorlatinib são: Primeira redução de dose: 75 mg tomados por via oral uma vez por dia. Segunda redução de dose: 50 mg tomados por via oral uma vez por dia. Lorlatinib deve ser descontinuado permanentemente se o doente não conseguir tolerar a dose de 50 mg tomada por via oral uma vez por dia. As recomendações de modificação de dose devido a toxicidades e para doentes que desenvolvam um bloqueio aurículoventricular (AV) são fornecidas na Tabela 1 do RCM completo. Consultar "Tabela 1. Modificações da dose recomendada devido a reações adversas a lorlatinib" no RCM completo. **Inibidores potentes do citocromo P-450 (CYP) 3A4/5** A utilização concomitante de lorlatinib com medicamentos que são inibidores potentes do CYP3A4/5 e produtos à base de sumo de toranja pode aumentar as concentrações plasmáticas de lorlatinib. Deve ser considerado um medicamento concomitante alternativo com menos potencial para inibir o CYP3A4/5. Se tiver de ser coadministrado um inibidor potente do CYP3A4/5, a dose inicial de lorlatinib de 100 mg uma vez por dia deve ser reduzida para uma dose de 75 mg uma vez por dia. Se a utilização concomitante do inibidor potente do CYP3A4/5 for descontinuada, lorlatinib deve ser retomado com a dose utilizada antes de iniciar a toma do inibidor potente do CYP3A4/5 e após um período de suspensão de 3 a 5 semeadas do inibidor potente do CYP3A4/5. **Populações especiais Idosos (≥ 65 anos)** Devido aos dados limitados sobre esta população, não pode ser feita qualquer recomendação posológica para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos. **Compromisso renal** Não é necessário ajuste posológico para doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro ou moderado ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) com base numa análise de farmacocinética da população. A informação sobre a utilização de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min) é muito limitada. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso renal grave. **Compromisso hepático** Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre lorlatinib em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. **População pediátrica** A segurança e eficácia de lorlatinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados pediátricos. **Modo de administração** Lorviqua é administrado por via oral. Os doentes devem

ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinib aproximadamente à mesma hora do dia, todos os dias, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir). Se um comprimido estiver partido, rachado ou de outra forma não intacto, não deve ser ingerido. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade a lorlatinib ou a qualquer um dos excipientes. Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/5. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** **Resumo do perfil de segurança** As reações adversas comunicadas com mais frequência foram hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatia periférica (47,8%), efeitos cognitivos (28,8%), fadiga (28,1%), aumento de peso (26,4%) e efeitos no humor (22,7%). Ocorreram reduções de dose devido a reações adversas em 23,4% dos doentes a receber lorlatinib. As reações adversas mais frequentes que resultaram em reduções de dose foram o edema e a neuropatia periférica. Em 3,1% dos doentes a receber lorlatinib ocorreu descontinuação permanente do tratamento associada a reações adversas. Os efeitos cognitivos foram a reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação permanente do tratamento. Abaixo são apresentadas as reações adversas que ocorreram em 295 doentes adultos tratados com 100 mg de lorlatinib uma vez por dia com CPNPC avançado do Estudo A. **Reações adversas Muito frequentes ($\geq 1/10$):** Anemia, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Efeitos no humor, Efeitos cognitivos, Neuropatia periférica, Cefaleias, Perturbação da visão, Diarreia, Náuseas, Obstipação, Erupção cutânea, Artralgia, Mialgia, Edema, Fadiga, Aumento de peso, Aumento da lipase, Aumento da amilase **Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** Alucinações, Efeitos na fala, Pneumonite **Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):** Prolongamento do PR no eletrocardiograma. Ver RCM completo para mais informação. **Descrição das reações adversas selecionadas Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia** Foram comunicadas reações adversas de aumento do colesterol ou triglicéridos séricos em 84,4% e 67,1% dos doentes, respetivamente. Entre estas, ocorreram reações adversas ligeiras ou moderadas de hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia em 67,8% e 50,5% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). A mediana do tempo até ao aparecimento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foi de 15 dias (intervalo: 1 a 399 dias). A mediana da duração da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia foi de 381 e 405 dias, respetivamente. **Efeitos no sistema nervoso central** As reações adversas do SNC foram principalmente efeitos cognitivos (28,8%), efeitos no humor (22,7%) e efeitos na fala (9,8%) e foram geralmente moderadas, temporárias e reversíveis espontaneamente após atraso na administração da dose e/ou redução da dose. O efeito cognitivo mais frequente de qualquer grau foi o compromisso da memória (11,5%) e as reações de Grau 3 ou 4 mais frequentes foram efeito cognitivo e estado confusional (0,7% cada). O efeito no humor mais frequente de qualquer grau foi a irritabilidade (6,1%), que foi também a reação de Grau 3 ou 4 mais frequente (1,0%). O efeito na fala mais frequente de qualquer grau foi a disartria (4,1%) e a reação de Grau 3 ou 4 mais frequente foi a fala lenta (0,3%). A mediana do tempo até ao aparecimento de efeitos cognitivos, no humor e na fala foi de 92, 44 e 42 dias, respetivamente. A mediana da duração dos efeitos cognitivos, no humor e na fala foi de 224, 83 e 106 dias, respetivamente. **Notificação de suspeitas de reações adversas** após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. Consultar o RCM completo para mais informação. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 08/2019 **Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações deverá contactar o Representante Local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.**

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 REFRTÁRIO



CARCINOMA UROTELIAL
AVANÇADO



CARCINOMA ESCAMOSO
DA CABEÇA E PESÇOÇO R/M

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Nome do medicamento** – KEYTRUDA® 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão. **Composição quantitativa e qualitativa** – 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, anti-receptor 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 \geq 50% (sem mutações tumorais positivas EGFR ou ALK); no tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático com um TPS \geq 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 receberam 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 \geq 10); carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um TPS \geq 50% e quando existe progressão durante ou após o tratamento com quimioterapia contendo platina. KEYTRUDA está indicado em combinação com carboplatina e com paclitaxel ou nab-paclitaxel no tratamento em primeira linha do CPCNP escamoso metastático; 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. **Posologia e modo de administração** – em monoterapia, 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos, como parte de terapêutica de combinação, 200 mg a cada 3 semanas administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos. 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, maior Grau 1-2; reações adversas mais graves foram imunitárias ou relacionadas com perfusão. As reações adversas mais frequentes de pembrolizumab em combinação com quimioterapia foram náuseas (49%), anemia (48%), fadiga (38%), obstipação (34%), diarreia (31%), neutropenia (29%), e apetite diminuído (28%). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 67% para o tratamento combinado com pembrolizumab e 66% 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 mg de prednisona/dia ou equivalente em 12 semanas, toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Grau 0-1 em 12 semanas após última dose ou ocorrer segunda vez acontecimento de Grau \geq 3. 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 $>$ 1,5-3x LSN suspender, Grau \geq 3 com creatinina $>$ 3 vezes o LSN interromper definitivamente; Endocrinopatias, Hipofisite sintomática, Diabetes tipo 1 com hiperglicémia Grau-3 ou cetoadose. 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 ALTs 3-5 x LSN ou bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN (Grau 2); interromper definitivamente AST ou ALTs 5 x LSN ou bilirrubina total $>$ 3 vezes o LSN (Grau \geq 3), metástases hepáticas com aumento Grau 2 de AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT \geq 50% durante \geq 1 semana; Reações relacionadas com a perfusão: Grau 3 ou 4 interromper definitivamente 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 urveite, artrite, miocardite, pericardite, pancreatite, síndrome Guillain-Barré, síndrome misténcia, anemia hemolítica, sarcoidose e encefalite, meningite asséptica, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrose 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 transplante de órgão sólido pode aumentar. Casos de doença de erverto 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. Os dados de pembrolizumab em monoterapia em doentes com melanoma em estadio III ressecado e de combinação com quimioterapia em doentes com CPCNP metastático $>$ 75 anos são limitados. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** – Não foram realizados estudos de interação medicamentosos, 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. **Títular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM):** Merck Sharp & Dohme B.V. **Data da Revisão do texto:** 05/2019. 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 © 2019 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. | Todos os direitos reservados. | PT-KEY-00001 07/2019

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