

VOLUME 5 | NÚMERO 1 | NOVEMBRO 2022

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

■ Guideline:

Tratamento do Cancro da Mama
HER2-Positivo: Posicionamento
de um Painel de Peritos

■ Artigo original:

Cancer incidence and survival among
adolescents and young adults in
Hospital Prof. Doutor Fernando
Fonseca (2008-2018)

■ Casos clínicos:

Esthesioneuroblastoma: a brief
review of literature in the
context of a case report

● O Desafio da Síndrome Paraneoplásica

Hypersensitivity reaction to Calcium
Levofolinate – a clinical case

■ Imagens em Oncologia:

Diffuse osteolytic metastases of
prostate adenocarcinoma

Subcutaneous nodules: a rare form
of metastasis from Gastric
Adenocarcinoma

Índice

Editorial	3
Miguel Abreu	
Conselho editorial	4
Guideline:	
■ Tratamento do Cancro da Mama HER2-Positivo: Posicionamento de um Pannel de Peritos	5
<i>Noémia Afonso, Paulo Cortes, Fátima Cardoso, Luís Costa, Camila Coutinho, António Moreira, José Luís Passos-Coelho, Deolinda Pereira, Gabriela Sousa</i>	
Artigo original:	
■ Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (2008-2018)	18
<i>Carolina A. Padrão, Filipa Pereira, André Pereira, Joaquim Tinoco, Nicole Inácio, Rita Theias Manso</i>	
Casos clínicos:	
■ Esthesioneuroblastoma: a brief review of literature in the context of a case report	26
<i>Susana Costa, André Soares, Cláudia Vieira</i>	
■ O Desafio da Síndrome Paraneoplásica	30
<i>Ana Isabel Lopes, Fernanda Estevinho, Ana Hipólito Reis</i>	
■ Hypersensitivity reaction to Calcium Levofolinate – a clinical case	33
<i>Inês Falcão, Leonor Cunha</i>	
Imagens em Oncologia:	
■ Diffuse osteolytic metastases of prostate adenocarcinoma	36
<i>Susana Sarandão, Mavilde Arantes, Fausto Sousa</i>	
■ Subcutaneous nodules: a rare form of metastasis from Gastric Adenocarcinoma	38
<i>Fátima Costa, Magda Silva</i>	

ISSN 2182-8067

Direção

Presidente: Prof. Dr. Miguel Abreu, IPO Porto
Presidente-eleito: Prof. Dr. J. L. Passos Coelho
Secretário: Dra. Cláudia Caeiro, CHSJ
Tesoureiro: Dra. Alexandra Teixeira, CHAA
Vogal: Dra. Cátia Faustino, IPO Porto
Vogal: Dra. Joana Rodrigues, CHUC
Vogal: Dr. Emanuel Gouveia, IPO Lisboa

Assembleia Geral:

Presidente: Dra. Olga Sousa, IPO Porto
Vogal: Dra. Marta Pinto, CHLO
Vogal: Dra. Paula Fidalgo, CHUP

Conselho Fiscal:

Presidente: Dra. Leonor Ribeiro, CHLN
Vogal: Dra. Inês Nobre Gois, CHUC
Vogal: Dr. Pedro Martins, IPO Porto

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:

Sociedade Portuguesa de Oncologia – Voimarães Residence, Rua S. Teotónio,
 Lote 3, Loja 1, 3000-377 Coimbra, Portugal

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, 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 calibri, 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 SEQUENTES

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

A Revista Portuguesa de Oncologia, foi criada pela necessidade de existir uma estrutura nacional de difusão da investigação de qualidade em Oncologia, sendo o veículo oficial dos Consensos e Recomendações emanados a partir da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO).

A sua evolução, ao longo dos mais de 10 anos de existência, não foi linear o que não possibilitou alcançar, até ao presente, os objetivos para que foi inicialmente proposta.

Pelo reconhecimento do trabalho e esforço de todos aqueles que nos antecederam, com especial destaque para a Dr.^a Noémia Afonso e que, tal como nós, consideraram este projeto de elevado valor para a Comunidade Científica, resolveu a atual Direção assumi-lo como prioritário.

Para isso, estruturamos uma nova rede de editores por áreas patologia e indigitamos os novos Editoras *in Chief*. Revimos todos os trabalhos submetidos até à data, compilando os de reconhecido valor no presente número. Alargamos as categorias de submissão para artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas e meta-análises, protocolos de investigação, casos clínicos, imagens em oncologia, editoriais, cartas ao editor/correspondência, comentários e controvérsias, perspetivas e recomendações/*guidelines*. Temos já programado para o próximo ano, cursos fundamentais para a preparação de um artigo científico, como o curso de estatística e de *medical writing* e *peer review*, assim como campanhas de sensibilização e difusão deste projeto.

Com a consciência que o caminho é ainda longo mas possível com a ajuda de todos, pugnaremos para que, também este projeto da SPO, esteja associado à qualidade e excelência que todos lhe reconhecemos.

Prof. Dr. Miguel Abreu (MD, PhD)
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
Cláudia Caeiro

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

Guidelines

Autores:

Noémia Afonso¹, Paulo Cortes², Fátima Cardoso³, Luís Costa⁴, Camila Coutinho⁵, António Moreira⁶, José Luís Passos-Coelho^{7,8}, Deolinda Pereira⁹, Gabriela Sousa¹⁰

Afilição:

1. Serviço de Oncologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
2. Serviço de Oncologia, Hospital Lusíadas Lisboa, Lisboa, Portugal
3. Unidade de Mama, Centro Clínico Champalimaud/ Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal
4. Serviço de Oncologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
5. Serviço de Oncologia, Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, Guimarães, Portugal
6. Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal
7. Serviço de Oncologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
8. Serviço de Oncologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal
9. Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
10. Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Ciência ID:

Noémia Afonso – I7116-015D-B61B

Autor para correspondência:

Paulo Cortes
Hospital Lusíadas Lisboa
Serviço de Oncologia
R. Abílio Mendes 12
1500-458 Lisboa, Portugal
paulo.figueiredo.cortes@lusiadas.pt

Recebido/Received: 2021-06-22

Aceite/Accepted: 2021-10-14

Published online/Publicado online: 2021-12-16

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Tratamento do Cancro da Mama HER2-Positivo: Posicionamento de um Painel de Peritos

HER2-Positive Breast Cancer Treatment: Position of an Expert Panel

Resumo

A sobreexpressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) está presente em 20% de todos os cancros da mama e tem reconhecido valor prognóstico, associando-se a risco acrescido de recorrência e mortalidade. A abordagem a estes doentes evoluiu bastante em anos recentes, devido a avanços na identificação de biomarcadores e na eficácia das terapêuticas. O presente artigo revê aspetos chave do tratamento neoadjuvante e adjuvante do cancro da mama precoce HER2-positivo, e reflete a opinião de um painel de peritos selecionados pela Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Quimioterapia Adjuvante; Receptor ErbB-2; Tratamento Neoadjuvante.

Abstract

The overexpression of the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) is present in 20% of all breast cancers and has known prognostic value, associated with a higher risk of recurrence and mortality. Management of these patients has evolved significantly in recent years due to advances in the identification of biomarkers and in treatment efficacy. This article reviews key aspects of the neoadjuvant and adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer, and reflects the opinion of a panel of experts selected by the Portuguese Society of Oncology.

Keywords: Breast Neoplasms/drug therapy; Chemotherapy, Adjuvant; Neoadjuvant Therapy; Receptor, ErbB-2.

Introdução

Os cancros da mama que sobreexpressam o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 constituem aproximadamente 20% de todos os cancro da mama.¹

A sobreexpressão HER2 tem reconhecido valor prognóstico, porque se associa a maior risco de recorrência e de mortalidade. No entanto, a abordagem de doentes com cancro da mama precoce HER2-positivo (HER2+) evoluiu bastante em anos recentes, quer pelo desenvolvimento de marcadores clínicos e patológicos que permitem uma melhor previsão do comportamento da doença quer pela introdução de novas terapêuticas dirigidas ao HER2.

O presente artigo revê aspetos chave do tratamento neoadjuvante e adjuvante do cancro da mama precoce HER2+, e o posicionamento de um pai-

nel constituído por nove peritos selecionado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO).

A metodologia utilizada consistiu na revisão bibliográfica da evidência publicada sobre tratamento do cancro da mama HER2+, que serviu de base para a elaboração de pareceres de ordem prática sobre os vários aspetos relativos aos temas abordados. Estes pareceres foram subsequentemente submetidos a apreciação e votação por um grupo alargado de peritos no tratamento do cancro da mama em Portugal, apresentando-se a percentagem de concordância.

Tratamento Neoadjuvante

A terapêutica neoadjuvante é atualmente a abordagem preferencial no cancro da mama HER2+ em estádios II ou III, pois permite melhorar as opções cirúrgicas, administrar um tratamento sistémico eficaz precocemente, obter informações prognósticas e direcionar a terapêutica subsequente em função da presença de doença residual, com melhoria de *outcomes* a longo prazo.²

O tratamento sistémico do cancro da mama HER2+ deve ser administrado em neoadjuvância ou adjuvância?

A indicação para tratamento sistémico no cancro da mama HER2+ está claramente estabelecida.^{3,4} No entanto, a indicação para administração em contexto neoadjuvante ou adjuvante é controversa. No caso de tumores localmente avançados, inflamatórios, ou em que tratamento conservador não é exequível com efeito estético favorável, está claramente estabelecida a opção por tratamento neoadjuvante.^{3,4} Adicionalmente, a constatação decorrente da meta-análise de Cortazar *et al* de que, em contexto neoadjuvante, a obtenção de resposta patológica completa (pCR) se associa a melhor sobrevivência livre de eventos (*event-free survival* - EFS), sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival* - PFS) e sobrevivência global (*overall survival* - OS)⁵ alargou esta indicação para tumores em estágio mais precoce, nomeadamente de menor dimensão e sem envolvimento ganglionar, passíveis de abordar com cirurgia conservadora, com efeito estético favorável. Esta estratégia está atualmente preconizada nas recomendações para todos os tumores com mais de 2 cm e/ou envolvimento ganglionar.^{3,4} Mais recentemente, os resultados do estudo Katherine a demonstrar que, em presença de doença residual invasiva na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante, há benefício em alterar o tratamento adjuvante de trastuzumab para trastuzumab emtansina (T-DM1) reforçaram esta indicação, por ser a forma de identificar este grupo de doentes que não atingem pCR e, portanto, associados a pior prognóstico, e que apresentam benefício com a alteração do tratamento adjuvante de trastuzumab para T-DM1.⁶

PARECER: Em tumores HER2+ com mais de 2 cm de dimen-

são e/ou envolvimento ganglionar com indicação para tratamento sistémico, este deve ser administrado em contexto neoadjuvante. A decisão sobre o tratamento neoadjuvante em tumores de menor dimensão e sem envolvimento ganglionar deve ser individualizada e discutida em âmbito de consulta multidisciplinar.

Concordância: 89%

Um perito faz nota de que, em doentes em que o risco de toxicidade pela quimioterapia esteja aumentado, nomeadamente pela idade ou comorbilidades, a cirurgia como tratamento inicial pode ser opção, em particular nos casos de tumores até 3 cm, sem envolvimento ganglionar e que apresentam expressão de recetores hormonais. O tratamento sistémico seria administrado em contexto adjuvante, podendo selecionar-se regime de menor toxicidade e igualmente com bons resultados.

De que forma ganhos de pCR se traduzem em benefício nos endpoints de sobrevivência a longo prazo em doentes com cancro da mama HER2+?

A análise combinada CTNeoBC incluiu 11 955 doentes com cancro da mama tratados com terapêutica neoadjuvante e demonstrou a existência de uma associação entre pCR e *outcomes* a longo prazo, sobretudo em doentes com cancro da mama triplo negativo (EFS: *hazard ratio* [HR] 0,24, intervalo de confiança [IC] 95% 0,18-0,33; OS: 0,16, IC 95% 0,11-0,25) e HER2+ tratados com trastuzumab (EFS: HR 0,39, IC 95% 0,31-0,50; OS: HR 0,34, IC 95% 0,24-0,47).⁷ Doentes que obtiveram pCR definida como ypT0ypN0 ou ypT0/isypN0 apresentaram benefício na OS. A pCR associou-se a uma melhoria dos *outcomes* a longo prazo no subgrupo de doentes HER2+ independentemente da expressão de recetores hormonais. No entanto, os resultados após terapêutica neoadjuvante foram mais favoráveis em doentes com tumores HER2+ positivos e recetores hormonais negativos (RH-) que receberam trastuzumab (EFS: HR 0,15, IC 95% 0,09-0,27; OS: HR 0,08, IC 95% 0,03-0,22).

Mais tarde, foi conduzida outra meta-análise em doentes com cancro da mama HER2+ submetidos a terapêutica neoadjuvante, que incluiu mais três estudos do que a análise anterior.⁸ No total, foram incluídos 36 ensaios clínicos aleatorizados e estudos de coorte, tendo sido demonstrado que a obtenção de pCR em doentes com cancro da mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante se associava a um tempo mais prolongado até recorrência ou morte.

Globalmente, a melhoria de EFS foi substancial nos doentes que alcançaram pCR, *versus* os que não alcançaram (HR 0,37, intervalo de probabilidade [IP] 95% 0,32-0,43). Esta associação foi mais pronunciada em doentes com tumores RH- (HR 0,29, IP 95% 0,24-0,36) em comparação com doentes com tumores RH+ (HR 0,52, IP 95% 0,40-0,66).

PARECER: A obtenção de pCR em doentes com cancro da

mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante englobando quimioterapia (QT) e agentes biológicos anti-HER2 constitui um *endpoint* precoce e adequado para estimar o benefício da terapêutica a longo prazo.

Concordância: 78%

Um perito relembra que o valor da pCR não tem valor preditivo da magnitude do benefício a longo prazo, ou seja, não é suficiente um tratamento apresentar benefício clínico com aumento da taxa de pCR para considerar que terá igualmente benefício em outcomes a longo prazo. Referiu ainda que, no Consenso de St Gallen 2021, a votação foi globalmente contra a aprovação de novos tratamentos, especificamente em cancro da mama HER2+, com base em estudos clínicos cujo outcome foi a pCR.

Qual o benefício de trastuzumab associado a QT, na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

Em 2005, um pequeno estudo aleatorizado demonstrou pela primeira vez o papel das terapêuticas anti-HER2 em neoadjuvância. Apesar da reduzida amostra de apenas 42 doentes, a adição de trastuzumab a QT sequencial com paclitaxel e 5-fluorouracilo, epirrubina e ciclofosfamida (FEC) traduziu-se numa taxa de pCR de 66,7% comparativamente a 25% com QT isolada ($p=0,02$).⁹ A atualização dos dados do estudo confirmou os resultados iniciais e demonstrou uma sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS) significativamente superior nos doentes tratados com trastuzumab.¹⁰

No estudo TECHNO, doentes com cancro da mama HER2+ com ≥ 2 cm ou carcinoma inflamatório foram tratados com quatro ciclos de epirrubina e ciclofosfamida, seguidos de quatro ciclos trissemanais de paclitaxel e trastuzumab antes da cirurgia.¹¹ Após a cirurgia, trastuzumab foi continuado até o doente completar um ano de tratamento. O estudo reportou uma pCR, definida como ausência de tumor residual invasivo na mama e gânglios linfáticos, de 39%.

O ensaio NOAH demonstrou uma duplicação da taxa de pCR de 19% para 38% em tumores HER2+ com a adição de trastuzumab a QT.¹² Este ensaio aleatorizou doentes com cancro da mama HER2+ localmente avançado ou inflamatório para um esquema de QT neoadjuvante incluindo doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo com *versus* sem trastuzumab, sendo este administrado antes e após a cirurgia durante 1 ano. A adição de trastuzumab aumentou significativamente a EFS, com uma EFS a 3 anos de 71% (IC 95% 61-78) com trastuzumab *versus* 56% (IC 95% 46-65) sem trastuzumab (HR 0,59, IC 95% 0,38-0,90, $p=0,013$). A DFS e OS após QT e trastuzumab foram significativamente superiores nos doentes que atingiram pCR. É de salientar que a pCR se manteve um fator prognóstico relevante para DFS e OS na análise multivariada, mesmo após ajustar para a expressão de RH, idade e grau do tumor. A OS a 3 anos foi de 96% nos doentes com pCR, em comparação com 86% nos doentes sem pCR.

Após uma mediana de seguimento de 5,4 anos, o benefício da adição de trastuzumab à QT demonstrado no estudo NOAH manteve-se.¹³ A EFS aos 5 anos foi de 58% (IC 95% 48-66) nos doentes tratados com trastuzumab e 43% (IC 95% 34-52) nos doentes tratados apenas com QT (HR 0,64, IC 95% 0,44-0,93, $p=0,016$).

PARECER: O tratamento sistémico neoadjuvante do cancro da mama HER2+ deve incluir trastuzumab.

Concordância: 100%

Qual o papel do lapatinib na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

O estudo GeparQuinto comparou a administração de lapatinib ou trastuzumab em combinação com o esquema sequencial de epirrubina e ciclofosfamida seguido de docetaxel.¹⁴ Neste estudo, a taxa de pCR definida como ypT0ypN0 sem carcinoma ductal *in situ*, foi significativamente superior no braço de trastuzumab -31,3% - *versus* 21,7% com lapatinib, ($p=0,05$). A comparação direta de trastuzumab e lapatinib demonstrou que a pCR com QT e lapatinib era significativamente inferior à alcançada com QT e trastuzumab.

Resultados semelhantes foram alcançados no ensaio aleatorizado de fase 2 GEICAM 2006-14, com o mesmo esquema de QT do estudo GeparQuinto, que reportou uma taxa de pCR de 48% com trastuzumab, o dobro da reportada com lapatinib (24%).¹⁵

PARECER: Lapatinib não deve ser utilizado, como agente anti-HER2, a combinar com QT neoadjuvante.

Concordância: 100%

Existe benefício da associação de lapatinib a trastuzumab?

Foram conduzidos cinco ensaios neoadjuvantes englobando 1025 doentes que compararam trastuzumab associado a lapatinib, com trastuzumab isolado.

O ensaio de fase 3 NeoALTTO teve como objetivo primário a determinação da taxa de pCR, definida como desaparecimento completo de tumor invasivo na mama. Foi alcançado um aumento significativo de pCR com o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib em combinação com paclitaxel (51,3%) *versus* paclitaxel e trastuzumab (29,5%) ou lapatinib e paclitaxel (24,7%).¹⁶ A taxa de pCR total, definida como desaparecimento do carcinoma invasivo na mama e gânglios da axila, foi um objetivo secundário do estudo e também demonstrou a superioridade do duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib. Não foram observadas disfunções cardíacas *major*. Foi reportada maior incidência de diarreia grau 3 nos braços de lapatinib (23,4%) e de lapatinib mais trastuzumab (21,1%), em comparação com trastuzumab (2%). Posteriormente, foi feita uma avaliação de EFS e OS e da re-

lação entre pCR (definida como ypT0/is ypN0) e EFS e OS na população global do estudo e nos subgrupos de RH negativos e positivos, com uma mediana de seguimento de 6,7 anos.¹⁷ As taxas de EFS a seis anos foram de 67%, 67% e 74% com lapatinib, trastuzumab e lapatinib mais trastuzumab, respetivamente (lapatinib *versus* trastuzumab: HR 0,98, IC 95% 0,64-1,51, $p=0,93$; lapatinib + trastuzumab *versus* trastuzumab: HR 0,81, IC 95% 0,52-1,26, $p=0,35$). As taxas de OS a seis anos foram 82%, 79% e 85% para lapatinib, trastuzumab e lapatinib + trastuzumab, sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos: lapatinib *versus* trastuzumab: HR 0,85, IC 95% 0,49-1,46, $p=0,56$; lapatinib + trastuzumab *versus* trastuzumab: HR 0,72, IC 95% 0,41-1,27, $p=0,26$. Doentes com pCR alcançaram EFS e OS a 6 anos significativamente mais elevadas, em comparação com doentes sem pCR, tanto na coorte global como na coorte com RH- (EFS: 77% e 65%; OS: 89% e 77%, respetivamente).

No ensaio aleatorizado de fase 3 NSABP B41, 529 doentes foram aleatorizados para receber trastuzumab, lapatinib ou o duplo bloqueio com trastuzumab e lapatinib, sempre em combinação com paclitaxel semanal e após terem efetuado 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida.¹⁸ Embora a taxa de pCR tenha sido superior no braço do duplo bloqueio com lapatinib e trastuzumab (62% *vs* 52,5% no braço de trastuzumab), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,095$). Além disso, só 63% dos doentes no braço do duplo bloqueio completaram o tratamento, sobretudo devido a toxicidade gastrointestinal, comparativamente com 78% no braço de trastuzumab.¹⁸

O ensaio aleatorizado de fase 3 CALGB 40601, com um desenho semelhante ao do estudo NeoALTTO, reportou uma taxa de pCR numericamente superior para o duplo bloqueio com trastuzumab e lapatinib (51% *vs* 40% com trastuzumab isolado) mas, tal como no estudo NSABP B41, a diferença não foi estatisticamente significativa.¹⁹

PARECER: A associação de trastuzumab/lapatinib, em combinação com quimioterapia, em contexto neoadjuvante não deve ser utilizada.

Concordância: 100%

Qual o benefício do duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab, na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

O ensaio aleatorizado de fase 2 NeoSphere aleatorizou doentes com cancro da mama HER2+ ressecável ou localmente avançado para quatro ciclos de tratamento neoadjuvante com (A) docetaxel e trastuzumab, (B) docetaxel, trastuzumab e pertuzumab, (C) trastuzumab e pertuzumab, ou (D) docetaxel e pertuzumab.²⁰ Após a cirurgia, os doentes nos braços A, B e D receberam 3 ciclos de QT com o esquema FEC (5-fluorouracilo, epirrubina e ciclofosfamida) e os doentes tratados com trastuzumab e pertuzumab neoadjuvante sem QT (braço C)

efetuaram tratamento adjuvante com 4 ciclos de docetaxel seguidos de 3 ciclos de FEC. O objetivo primário do estudo foi a taxa de pCR na mama, avaliada na população global de doentes.

A taxa de pCR no grupo de doentes tratados com pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (B) foi significativamente maior, comparativamente à obtida nos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel (B 45,8% *vs* A:29%, $p=0,0141$) e com docetaxel e pertuzumab (D; 24%). É de salientar que o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab sem QT (C) permitiu alcançar uma taxa de pCR de 16,8%. Foi alcançada pCR em tumores com RH positivos e negativos, embora em maior percentagem nos últimos (63,2%). O desenho deste estudo de fase 2 e a reduzida dimensão da amostra não permitiram análises de subgrupos que ajudem a clarificar o papel preditivo da pCR em relação ao estado do recetor hormonal.

A incidência de eventos adversos (*adverse events* - AEs) graves foi semelhante nos grupos A e B (10%-17%), mas menor no grupo C (4%). Os AEs de grau 3 ou superiores mais comuns foram neutropenia, a neutropenia febril e a leucopenia.

Na análise a 5 anos do estudo NeoSphere, os doentes que alcançaram pCR tiveram uma PFS e DFS superiores, em comparação com os doentes que não alcançaram pCR (85% *vs* 76%, HR 0,54).²¹ Não foram registados novos AEs ou toxicidades a longo prazo e a tolerabilidade foi semelhante em todos os grupos de tratamento na análise combinada de terapêutica neoadjuvante e adjuvante.

O estudo multicêntrico de fase 2 TRYPHAENA avaliou o perfil de tolerabilidade, sobretudo cardíaca, de três esquemas de tratamento neoadjuvante combinando pertuzumab com trastuzumab e QT com antraciclina ou derivados de platina, no tratamento do cancro da mama precoce HER2+.²² No estudo, doentes com cancro da mama HER2+ ressecável, localmente avançado ou inflamatório, foram aleatorizados para 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT neoadjuvante, 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel (A), 3 ciclos de FEC sem bloqueio HER2 seguidos de 3 ciclos de docetaxel combinado com trastuzumab e pertuzumab (B) ou 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT englobando docetaxel e carboplatina (C). Os doentes receberam terapêutica adjuvante com trastuzumab até completar um ano de tratamento. A combinação de trastuzumab e pertuzumab foi geralmente bem tolerada, independentemente da administração sequencial ou concomitante com QT com antraciclina ou carboplatina. Embora este ensaio fosse desenhado para avaliar tolerabilidade, é de salientar que a maioria dos doentes obteve pCR ou resposta parcial, o que se traduziu numa taxa de resposta objetiva de 89,6% a 94,7%. A taxa de pCR ypT0/is foi de 61,6% no braço A, 57,3% no braço B e 66,2% no braço C.

O recente estudo retrospectivo multicêntrico NEOPETRA investigou se o benefício de pCR observado com o duplo blo-

queio com pertuzumab e trastuzumab nos ensaios clínicos era confirmado em contexto de vida real.²³ O *endpoint* primário do estudo foi pCR total (ypT0/ ypN0), que foi de 71% com a associação do duplo bloqueio a antraciclina e taxanos, 59,3% com a associação a taxanos e 48,6% com a associação a combinações baseadas em platinos. Estes dados comprovaram que o benefício de pCR com o duplo bloqueio em contexto de vida real é comparável ou mesmo superior ao observado nos ensaios clínicos.

PARECER: O duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab está indicado no tratamento neoadjuvante de doentes com cancro da mama HER2+.

Concordância: 78%

De acordo com um perito, a utilização de pertuzumab depende da avaliação inicial e estará indicada para tumores considerados de “alto risco”, especificamente tumores com envolvimento ganglionar, com base nos resultados do estudo Aphinity. Para outro perito, esta indicação será para estádios II e III.

PARECER: O duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab, está indicado no tratamento neoadjuvante, de doentes com cancro da mama HER2+ se localmente avançado, inflamatório ou com envolvimento ganglionar.

Concordância: 78%

Dois peritos consideram a associação de pertuzumab em tumores de menores dimensões, mas considerados de “alto risco”, nomeadamente tumores sem expressão de recetores hormonais. Para um destes peritos, esta indicação deve limitar-se a tumores superiores a 2 cm.

A terapêutica anti-HER2 deve ser administrada com antraciclina concomitante ou sequencialmente?

O risco de cardiotoxicidade é partilhado pelo tratamento com antraciclina e pelo tratamento anti-HER2, ainda que com mecanismos de ação distintos. Desta forma o tratamento concomitante com estes agentes poderá potenciar ou agravar a toxicidade cardíaca, sendo questionável o aumento da eficácia destes tratamentos em associação comparativamente ao seu uso sequencial.

No ensaio TRYPHAENA, a combinação de trastuzumab e pertuzumab foi geralmente bem tolerada, independentemente da administração sequencial ou concomitante com QT com antraciclina ou carboplatina.²²

Por outro lado, o ensaio de fase 3 ACOSOG Z1041 demonstrou que a administração concomitante de trastuzumab e antraciclina (epirrubina) não se traduziu num benefício clínico adicional, embora tivessem sido reportadas percentagens semelhantes de declínio assintomático da fração de ejeção ventricular esquerda.¹⁰ Neste estudo, os doentes foram aleatorizados para QT com paclitaxel seguida de 5-FU, epirrubina e ciclofosfamida (FEC-75) concomitante com trastuzumab ou

para FEC isolado, seguido de trastuzumab administrado com paclitaxel. A pCR reportada no braço de trastuzumab concomitante com antraciclina foi de 54,2% e no braço sequencial de trastuzumab com taxano após antraciclina foi de 56,5%.¹⁰

PARECER: A terapêutica anti-HER2 deve ser administrada de forma sequencial à quimioterapia com antraciclina.

Concordância: 100%

As antraciclina podem ser omitidas do tratamento HER2 neoadjuvante?

O esquema ideal de QT a associar ao bloqueio HER2 em contexto de tratamento neoadjuvante do cancro da mama HER2+, não está bem estabelecido.

Vários ensaios clínicos avaliaram a estratégia de diminuir a intensidade da terapêutica utilizando regimes de QT sem antraciclina.

O estudo GETN-A demonstrou que a combinação de docetaxel e carboplatina com trastuzumab era eficaz, alcançando uma taxa de pCR na mama e gânglios linfáticos de 39%.²⁴

Outro estudo comparou a associação de paclitaxel, carboplatina e trastuzumab num esquema trissemanal com uma associação de administração semanal.²⁵ O esquema semanal alcançou uma taxa de pCR mais elevada comparativamente ao esquema trissemanal (69% vs 41%, $p=0,03$), sobretudo em tumores luminal B HER2+ RH+.

O ensaio aleatorizado de fase 3 TRAIN 2 investigou se a adição de antraciclina se associava a um benefício de pCR *versus* um esquema de carboplatina e taxano em combinação com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.²⁶ O estudo incluiu doentes com cancro da mama HER2+ em estádios 2 e 3, não tendo demonstrado um aumento significativo da proporção de doentes que alcançaram pCR definida como ypT0/ is ypN0 com a utilização de antraciclina e duplo bloqueio HER2. Foi alcançada pCR em 67% dos doentes no grupo que recebeu antraciclina *versus* 68% no grupo que não recebeu ($p=0,95$). O perfil de toxicidade dos dois esquemas foi diferente, com maior incidência de neutropenia febril no grupo de doentes tratados com antraciclina. A disfunção sistólica ventricular esquerda foi rara em ambos os grupos (1% vs 0%).

No ensaio TRYPHAENA, a taxa de pCR alcançada com trastuzumab e pertuzumab no grupo com e sem antraciclina foi semelhante.²⁷

Por outro lado, o ensaio de terapêutica adjuvante BCIRG-006 demonstrou uma OS e DFS aos 10 anos semelhantes com o esquema de carboplatina e docetaxel e o esquema baseado em antraciclina, ambos associados a trastuzumab.²⁸

Embora seja desejável a existência de marcadores preditivos de benefício com antraciclina e de risco de cardiotoxicidade para auxiliar na tomada de decisão relativa à utilização destes fármacos, até à data nenhum marcador demonstrou valor preditivo, o que impossibilita a sua utilização na prática clínica.

PARECER: A antraciclina deve ser incluída no tratamento do cancro da mama HER2+, exceto se doente com risco aumentado de cardiotoxicidade.

Concordância: 44%

Para um perito, a opção de iniciar o tratamento com antraciclina permite adiar a introdução do pertuzumab de forma a obter a autorização necessária para a sua utilização.

PARECER: Não é necessário incluir antraciclina no tratamento do cancro da mama HER2+, podendo optar-se por esquema com carboplatina e taxano.

Concordância: 78%

Um perito refere que a opção de introdução de antraciclina no esquema de tratamento, ou optar por esquema que inclua carboplatina, deve considerar o risco acrescido de potenciais efeitos laterais para o doente em causa, nomeadamente cardiotoxicidade da antraciclina versus imunossupressão da carboplatina.

É possível diminuir a intensidade da QT ou excluir a QT?

A percepção de que alguns tumores HER2+ se associavam a um prognóstico favorável, mesmo com tratamentos adjuvantes menos agressivos,²⁹ e da menor taxa de pCR em tumores HER2+ com RH+,^{5,8} levou ao desenho de ensaios em que se investigou uma menor intensidade de tratamento sistémico, associado ao bloqueio HER2.

O ensaio neoadjuvante KRISTINE comparou, um esquema de QT convencional com docetaxel e carboplatina associado a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab (TCH+P), com T-DM1 mais pertuzumab (T-DM1+P).³⁰ Foi obtida uma taxa de pCR superior no braço TCH+P (55,7%), comparativamente com T-DM1+P (44,4%; $p=0,016$). Os doentes mantiveram bloqueio anti HER2 no tratamento adjuvante. Após uma mediana de seguimento de 37 meses, T-DM1+P associou-se a um maior número de eventos de progressão locorregional antes da cirurgia e a uma sobrevivência livre de doença invasiva após cirurgia semelhante. Adicionalmente, verificou-se um maior número de AEs de grau ≥ 3 e de AEs conducentes a descontinuação do tratamento durante a terapêutica T-DM1+P.³¹

O ensaio *umbrella* WSG ADAPT incluiu 4936 doentes em 4 sub-ensaios distintos, tendo em conta o subtipo de cancro da mama: HER2+/RH+, HER2+/RH-, HER2-/RH+ e HER2-/RH-.³² Uma das hipóteses estudadas foi a redução da intensidade da QT e individualização da terapêutica neoadjuvante no cancro da mama precoce HER2+.³³ Na análise da população com tumores HER2+/RH- foi alcançada uma pCR de 90% utilizando um esquema de QT menos intenso (12 semanas de paclitaxel semanal, em monoterapia sem antraciclina ou agentes alquilantes) associado a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab.

Por outro lado, dados pré-clínicos e clínicos sugerem que há correlações bidirecionais complexas entre as vias de sinaliza-

ção HER2 e RH e que a via RH pode constituir um importante mecanismo de escape nos tumores HER2+/RH+.^{34,35} Consequentemente, pode ser clinicamente relevante combinar terapêuticas-alvo que bloqueiem ambas as vias de sinalização.

Noutra análise de um dos ensaios do WSG ADAPT, o ADPAT HER2+/RH+, em que foram aleatorizados doentes com cancro da mama HER2+/RH+ para tratamento com T-DM1, T-DM1 e terapêutica hormonal ou trastuzumab e terapêutica hormonal, foi observada uma taxa de pCR de 41% nos doentes tratados com T-DM1, 41,5% nos doentes tratados com T-DM1 e terapêutica hormonal e de 15,1% nos doentes tratados com trastuzumab e terapêutica hormonal ($p=0,001$).³⁶

O ensaio de fase 2 TBCRC006 avaliou a combinação de lapatinib com trastuzumab num esquema de tratamento neoadjuvante sem QT, em doentes com cancro da mama precoce HER2+.³⁷ Os doentes com tumores RH+ receberam também tratamento com letrozol, que foi associado a um análogo LHRH nas mulheres pré-menopáusicas, tendo sido obtida uma taxa de pCR de 21%.

O ensaio PHERGain avaliou a administração de regimes de trastuzumab mais pertuzumab sem QT, em doentes com cancro da mama HER2+ precoce.³⁸ O estudo aleatorizou, na proporção 1:4, 376 doentes para receber docetaxel, carboplatina e trastuzumab mais pertuzumab (coorte A; $n=71$) ou trastuzumab mais pertuzumab \pm terapêutica hormonal (coorte B; $n=285$). Foi alcançada pCR em 41 doentes da coorte A (57,7%, IC 95% 47,4-69,4) e em 101 doentes da coorte B (35,4%, IC 95% 29,9-41,3). Na coorte B, 79,6% dos doentes foram classificados como respondedores por PET, 37,9% (IC 95% 31,6-44,5) dos quais alcançaram pCR. Entre os doentes não respondedores na PET, 25,9% (IC 95% 15,3-39) alcançaram pCR após a associação de QT. A incidência de AEs foi superior na coorte A (AEs grau ≥ 3 58,8% vs 12%; AEs graves 29,4 vs 4,6%). Este estudo demonstrou que, através de PET, é possível identificar doentes com tumores HER2+ com maior probabilidade de beneficiar de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab mais pertuzumab sem ser necessária a associação de QT. Contudo, mesmo com avaliação precoce por PET para identificação de respondedores, doentes tratadas com quimioterapia neoadjuvante obtiveram maior taxa de pCR do que doentes tratadas exclusivamente com trastuzumab e pertuzumab, associada ou não a hormonoterapia.

PARECER: É necessário associar QT ao tratamento anti-HER2 na abordagem neoadjuvante do cancro da mama HER2+, não sendo ainda possível diminuir a intensidade de QT de acordo com a evidência científica disponível.

Concordância: 100%

Tratamento Adjuvante

A associação de bloqueio HER2 à QT no tratamento do cancro da mama precoce HER2+ veio alterar substancialmente o prognóstico dos doentes e é considerada *standard* desde 2006.

No entanto, a percepção de que alguns tumores HER2+ se associam a prognóstico desfavorável, mesmo com a adequada QT associada a bloqueio HER2, justificou investigação no sentido de escalar o tratamento com o objetivo de prolongar a EFS e OS nestes doentes. No extremo oposto encontram-se doentes com excelente prognóstico, mesmo com tratamentos menos agressivos, para os quais surgiu a necessidade de diminuir a intensidade do tratamento sistémico, assegurando a sua eficácia com menor toxicidade.

Se, por um lado, a associação de QT e bloqueio HER2 está claramente estabelecida como tratamento *standard* de doentes com tumores HER2+, em determinadas situações persiste a controvérsia e existe a necessidade de, com base na evidência, gerar um consenso.

Todos os cancros da mama precoces HER2+ devem ser tratados com QT associada a bloqueio HER2?

A publicação dos primeiros estudos de tratamento anti-HER2 adjuvante com trastuzumab, remonta a 2005. Quatro estudos, que incluíram mais de 13 000 doentes, estabeleceram a indicação para trastuzumab adjuvante no cancro da mama HER2+, face à diminuição do risco de recorrência a 3 anos em aproximadamente 50%: HERA (*herceptin adjuvant*), *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-31, *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831, and *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006.³⁹⁻⁴² Com base nestes estudos, a indicação para trastuzumab adjuvante durante 1 ano foi incluída nas recomendações de tratamento do cancro da mama HER2+. O estudo finlandês FinHER, de menor dimensão e com tratamento com trastuzumab adjuvante durante apenas 9 semanas, demonstrou igualmente benefício, e levantou a possibilidade de redução da duração do tratamento com trastuzumab sem perda de eficácia.⁴³ Embora nestes estudos o trastuzumab tenha sido associado a QT com antraciclina de forma concomitante ou sequencial, a utilização sequencial tornou-se preferencial, pela possível redução do risco de cardiotoxicidade, efeito adverso associado a ambos os fármacos.

No entanto, a generalidade destes estudos englobou doentes com tumores com mais de 1 cm, ficando excluídos doentes com tumores de menor dimensão, especificamente T1a e T1b e, consequentemente persistem dúvidas sobre o potencial benefício da associação de tratamento anti-HER2 neste grupo. Numa revisão sistemática e meta-análise que incluiu 7 estudos e 1180 doentes com cancro da mama pT1a/bN0, HER2+, foi identificado benefício da associação de trastuzumab na redução da recorrência global com OR de 0,201 (IC 95% 0,100-0,404).⁴⁴ Embora sem benefício estatisticamente significativo na redução do risco de recorrência à distância, não ocorreu nenhuma recorrência nos 237 doentes tratados com trastuzumab; pelo contrário, verificou-se recorrência em 16 dos 436

doentes não tratados com trastuzumab.⁴⁴

PARECER: Os cancros da mama HER2+ beneficiam de tratamento com trastuzumab adjuvante associado a QT.

Concordância: 89%

Para dois peritos, não existe evidência suficiente que suporte o benefício da associação de trastuzumab em tumores com menos de 0,5 cm. Um dos peritos refere também que, em doentes com idade avançada / comorbilidades, em caso de tumores com expressão de recetores hormonais, se poderá considerar o tratamento com trastuzumab e hormonoterapia em contexto adjuvante, apesar da escassa evidência clínica que suporte esta opção terapêutica.

Qual a duração do tratamento anti-HER2? Quando escalar ou diminuir a intensidade do tratamento anti-HER2?

A duração do tratamento anti-HER2 (1 vs 2 anos) foi avaliada no estudo HERA, não tendo sido demonstrado benefício para além de 1 ano.⁴¹

A possibilidade de benefício com menor tempo de tratamento com trastuzumab, diminuindo a intensidade do tratamento para uma duração inferior a 12 meses, previamente sugerida no estudo FinHER,⁴³ foi avaliada em vários estudos de não-inferioridade que compararam 1 ano com 6 meses de tratamento com trastuzumab.

Apenas o estudo PERSEPHONE, um estudo de não-inferioridade que aleatorizou 2045 doentes com cancro da mama HER2+ com indicação para QT para trastuzumab por 6 meses ou por 12 meses em combinação com QT, demonstrou que 6 meses de tratamento adjuvante com trastuzumab não era inferior a 1 ano de tratamento, aceitando que uma diferença na DFS aos 4 anos inferior a 3% não era clinicamente importante.⁴⁵

Estudos anteriores que avaliaram esquemas de tratamento mais curtos com trastuzumab (estudos SOLD⁴⁶ e Short-HER⁴⁷ a comparar 9 semanas vs 12 meses de tratamento^{46,47} e estudos HORG48 e PHARE49 a comparar 6 vs 12 meses de tratamento) não confirmaram a não-inferioridade dos tratamentos de menor duração.

O estudo de fase 3 PHARE, de desenho semelhante ao PERSEPHONE, aleatorizou 1691 doentes HER2+ que tinham recebido pelo menos quatro ciclos de QT, realizado cirurgia e recebido até 6 meses de trastuzumab, para manter trastuzumab por mais 6 meses (12 meses de duração total; grupo de controlo) ou descontinuar trastuzumab (6 meses de duração total; grupo experimental).⁴⁹ O *endpoint* primário foi a DFS, com uma margem de não-inferioridade pré-especificada de 1,15, e as análises foram efetuadas na população em intenção-de-tratar (*intention-to-treat* - ITT). Este estudo não demonstrou a não-inferioridade de DFS de 6 vs 12 meses de trastuzumab adjuvante, com uma taxa de eventos de DFS de 21,2% do grupo dos 6 meses vs 20,4% do grupo dos 12 meses para uma mediana de seguimento de 7,5 anos.

A diferença de resultados observada nos estudos PERSEPHONE e PHARE, de desenho semelhante, poderá dever-se ao facto de terem sido considerados diferentes limites de não-inferioridade. No estudo PERSEPHONE, a não-inferioridade foi definida como uma diferença absoluta de DFS aos 4 anos inferior a 3%,⁴⁵ enquanto no estudo PHARE a não-inferioridade foi definida como um HR inferior a 1,15.⁴⁹

PARECER: A duração do tratamento anti-HER2 deve ser 12 meses, exceto em casos de toxicidade, em que poderá ser encurtada, idealmente para pelo menos 6 meses de tratamento.

Concordância: 100%

Qual o melhor regime de tratamento adjuvante anti-HER2? Escalar o tratamento anti-HER2?

Um ano de trastuzumab foi o primeiro tratamento adjuvante do cancro da mama HER2+. O impacto da adição de outros fármacos anti-HER2 foi avaliado em estudos como o ensaio ALTTO, que investigou a associação de lapatinib a trastuzumab.⁵⁰ O estudo não confirmou a não-inferioridade de lapatinib *versus* trastuzumab, tendo o braço de lapatinib sido encerrado por futilidade. Por outro lado, o tratamento adjuvante com duplo bloqueio “vertical” com trastuzumab e lapatinib não demonstrou benefício a longo prazo comparativamente a trastuzumab isolado e associou-se a maior toxicidade.⁵⁰

Com o desenvolvimento de pertuzumab e a evidência do benefício na OS, demonstrado em contexto metastático com a sua associação a trastuzumab no estudo CLEOPATRA,⁵¹ assim como o aumento de pCR da associação em contexto neoadjuvante demonstrado pelos estudos NeoSphere²⁰ e TRYPHAENA,²⁷ suportou o estudo Aphinity da associação em contexto adjuvante.

O estudo Aphinity incluiu 4805 doentes aleatorizados para 1 ano de tratamento adjuvante de trastuzumab isolado *versus* trastuzumab e pertuzumab (duplo bloqueio “horizontal”). A primeira análise interina demonstrou um benefício estatisticamente significativo com a associação, apesar de pequena diferença em termos absolutos: recorrência de doença em 171 (7,1%) doentes tratados com pertuzumab *versus* 210 (8,7%) doentes tratados com placebo (HR 0,81, IC 95% 0,66-1,0, $p=0,045$).⁵² Ambos os braços do estudo tiveram prognóstico melhor do que previsto no momento da conceção do estudo, com DFS invasiva a 3 anos de 94,1% no grupo tratado com pertuzumab e 93,2% no grupo tratado com placebo. No entanto, foi notório o maior benefício do duplo bloqueio no subgrupo de doentes com envolvimento ganglionar (DFS invasiva a 3 anos de 92,0% no grupo de pertuzumab *versus* 90,2% no grupo placebo; HR 0,77, IC 95% 0,62-0,96, $p=0,02$). Foi igualmente notória uma tendência para maior benefício do tratamento no subgrupo com RH-, embora sem atingir diferença estatisticamente significativa. A atualização do estudo Aphinity após 6 anos de seguimento, continuou a não

demonstrar uma diferença estatisticamente significativa de OS.⁵³ O benefício de DFS invasiva manteve-se na população ITT, com uma diferença absoluta de 2,8%. No subgrupo com envolvimento ganglionar, o benefício da associação com pertuzumab manteve-se e foi reforçado, com uma diferença em termos absolutos de 4,5% (87,9% *vs* 83,4%), representando uma redução do risco de recorrência de 28%. Nesta atualização do estudo, verificou-se que o benefício era transversal a doentes com ou sem expressão de RH, confirmando-se a necessidade de maior *follow-up* no grupo de doentes com carcinoma da mama HER2+/RH+ para serem aparentes diferenças nos outcomes. Tendo em conta que, atualmente, a maioria dos doentes com cancro da mama HER2+ inicia o seu tratamento com QT neoadjuvante, e que estes doentes não estão representadas no estudo Aphinity, mantém-se a dúvida relativa à indicação para manter o duplo bloqueio como tratamento adjuvante neste grupo de doentes. Assim esta decisão terá por base o envolvimento ganglionar ao diagnóstico e a obtenção de resposta patológica completa, uma vez que, nos casos em que não se obtém resposta patológica completa, a decisão passará por alterar o tratamento adjuvante para TDM1 de acordo com o estudo Katherine.

PARECER: O tratamento adjuvante com trastuzumab é o *standard*, devendo ser considerada a associação de pertuzumab durante os 12 meses de tratamento em casos de doentes com cancro da mama com envolvimento ganglionar.

Concordância: 89%

Para um perito, a decisão da associação de pertuzumab a trastuzumab em doentes com envolvimento ganglionar é uma opção, mas deve ser decidida de forma individualizada, dado que não foi confirmado, no follow-up de 6 anos, benefício em termos de sobrevivência global.

PARECER: Nos casos tratados com trastuzumab e pertuzumab com intenção neoadjuvante e que atingiram pCR, pode ser considerado tratamento adjuvante com duplo bloqueio, nos casos que apresentavam envolvimento ganglionar inicial.

Concordância: 56%

Dois peritos consideram que a extrapolação dos dados do estudo Aphinity para situações com tratamento prévio em contexto neoadjuvante não é clara, uma vez que estas doentes não foram incluídas no referido estudo.

Deve ser diminuída a intensidade do tratamento adjuvante de QT? Diminuir a intensidade da QT?

Para tumores HER2+ de pequena dimensão e sem envolvimento ganglionar, particularmente com expressão de RH, questiona-se a possibilidade de diminuir a intensidade do tratamento de QT associada a trastuzumab adjuvante, tradicionalmente à base de antraciclina e taxanos ou apenas taxanos, eventualmente associado a carboplatina (esquema TCH), em caso de contraindicação para antraciclina.

O estudo APT (*adjuvant paclitaxel trastuzumab*), de um único braço avaliou o tratamento adjuvante de doentes com tumores até 3 cm, sem envolvimento ganglionar, com trastuzumab associado apenas a paclitaxel semanal.²⁹ Após 3 anos de seguimento a DFS foi de 98,7% (IC 95% 97,6-99,8). Na atualização do estudo aos 7 anos de seguimento, foi alcançada uma OS de 95% (IC 95% 92,4-97,7), uma DFS de 93% (IC 95% 90,4-96,2) com 1% de recorrências à distância e uma sobrevivência livre de recorrência de 96,5% (IC 95% 95,9-99,1).⁵⁴

PARECER: Em tumores HER2+ com menos de 3 cm e sem envolvimento ganglionar, particularmente se RH+, deve ser considerado tratamento adjuvante com 12 ciclos semanais de paclitaxel e 1 ano de trastuzumab.

Concordância: 56%

Para dois peritos, esta é uma opção para doentes com tumores até 2 cm, pois no estudo APT foram muitos poucos os casos incluídos de tumores entre 2 e 3 cm. Outro perito refere considerar esta opção apenas para doentes com tumores entre 0,5 cm e 1 cm de dimensão. Um perito refere ainda que esta será uma opção se se associarem outras características como idade avançada, com expressão elevada de recetores hormonais, G1 ou G2 3, Ki67 não elevado.

Considerando os comentários dos peritos, o parecer foi reformulado, tendo sido avaliada a concordância com a nova versão deste parecer.

PARECER REFORMULADO: Em tumores HER2+ até 2 cm e sem envolvimento ganglionar, particularmente se RH+, pode ser considerado tratamento adjuvante com 12 ciclos semanais de paclitaxel e 1 ano de trastuzumab.

Concordância: 89%

Um perito referiu que estes doentes estão sub-representados no estudo APT, e que a opção por este regime em tumores de 2 a 3 cm deve ser equacionada sempre que não existam condições para outros regimes de tratamento. Adicionalmente foi mencionado que, tumores com mais de 2 cm são preferencialmente selecionados para tratamento neoadjuvante.

Deve ser considerado tratamento anti-HER2 adjuvante após neoadjuvância?

Classicamente, o tratamento anti-HER2 adjuvante após neoadjuvância é completar 1 ano de tratamento com trastuzumab.^{3,4,6} No entanto, o prognóstico dos doentes depende da resposta ao tratamento neoadjuvante, com a persistência de doença (não pCR) a estar associada a DFS e OS inferiores.⁷

O estudo de fase 3 Katherine comparou o tratamento adjuvante com TDM-1 *versus* trastuzumab por 14 ciclos em doentes com cancro da mama HER2+ precoce com doença invasiva residual na mama ou axila aquando da cirurgia realizada após terapêutica neoadjuvante contendo um taxano (com ou sem antraciclina) e trastuzumab.⁶ O *endpoint* primário foi a DFS invasiva. O estudo reportou uma redução do risco de recorrência em 50% nos doentes tratados com TDM-1. A percentagem

de doentes livres de doença invasiva aos 3 anos foi de 88,3% no grupo de T-DM1 e de 77,0% no grupo de trastuzumab. A recorrência à distância como primeiro evento de doença invasiva, foi observada em 10,5% dos doentes no grupo de T-DM1 e 15,9% dos doentes no grupo de trastuzumab. Os dados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de T-DM1, com mais AEs associados a T-DM1 do que a trastuzumab. Apesar de um número reduzido de doentes ter sido tratado em contexto neoadjuvante com trastuzumab e pertuzumab, também neste subgrupo foi observado benefício de T-DM1.

No estudo ExteNET, a adição de neratinib iniciado até 1 ano após o fim de terapêutica adjuvante com trastuzumab, também documentou redução do risco de recorrência.⁵⁵ O ExteNET foi um ensaio internacional, multicêntrico, aleatorizado, de fase 3 controlado com placebo em que os doentes receberam neratinib oral 240 mg/d ou placebo durante 1 ano. A análise primária do estudo, realizado ao fim de 2 anos de seguimento, demonstrou que 1 ano de neratinib após terapêutica adjuvante baseada em trastuzumab se associava a um benefício significativo de DFS invasiva em comparação com placebo em doentes com cancro da mama HER2+ precoce (HR 0,67, IC 95% CI 0,50-0,91, $p=0,0091$). Ao fim de 2 anos, foi solicitado às doentes que permitissem a recolha de dados de recorrência e sobrevivência dos seus registos clínicos durante mais 3 anos. A análise pré-planeada de 5 anos foi efetuada na população ITT, que incluiu 2840 doentes, e confirmou que 1 ano de neratinib após trastuzumab adjuvante melhorou significativamente a DFS invasiva aos 5 anos. Na análise de subgrupos, o benefício foi mais evidente no subgrupo com expressão de RH. É de salientar a necessidade de profilaxia com loperamida, dada a elevada incidência de diarreia associada ao neratinib.

Em resumo, existe benefício em doentes com tumores HER2+ RH+ que iniciaram neratinib \leq 1 ano após terminar trastuzumab e em doentes com RH+ que não atingiram pCR após tratamento neoadjuvante (neste subgrupo em particular com benefício estatisticamente significativo de OS).⁵⁶ É de salientar a necessidade de profilaxia com loperamida, dada a elevada incidência de diarreia associada ao neratinib.

PARECER: Na ausência de pCR na mama e/ou gânglios após tratamento neoadjuvante com QT e terapêutica anti-HER2, há indicação para tratamento adjuvante com TDM-1.

Concordância: 100%

PARECER: No subgrupo de doentes com carcinoma da mama RH+/HER2+, poderá ser considerado tratamento adjuvante com 1 ano de neratinib, em particular nos que não alcançam pCR após tratamento neoadjuvante. Este tratamento deve ter início antes de completar 1 ano após o final do tratamento adjuvante com trastuzumab.

Concordância: 44%

Três peritos reforçam a toxicidade do neratinib como eventual fator limitante à sua utilização em contexto adjuvante, face a um

benefício que consideram limitado. Um dos peritos relembra que não está estabelecido o papel do neratinib em casos previamente tratados com pertuzumab e / ou TDM-1 em contexto adjuvante, e associado à toxicidade, considera não haver indicação, de momento, para a sua utilização.

Deve ser privilegiada a formulação subcutânea de dose fixa de trastuzumab em detrimento da formulação endovenosa no tratamento (neo)adjuvante do cancro da mama HER2+?

O ensaio de fase 3 HannaH comparou a administração subcutânea e endovenosa de trastuzumab e confirmou a equivalência dos dois modos de administração em termos de eficácia (EFS a 6 anos de 65% e taxa de OS a 6 anos de 84% para ambos) e tolerabilidade a longo prazo, nomeadamente de imunogenicidade.⁵⁷

Dados do estudo aleatorizado sem ocultação PrefHER evidenciaram a preferência dos doentes pela formulação subcutânea.⁵⁸ Neste estudo, os doentes foram aleatorizadas para receber quatro ciclos de 600 mg de trastuzumab adjuvante subcutâneo em dose fixa por injeção única seguidos de quatro ciclos de trastuzumab endovenoso *standard*, ou a sequência inversa. A administração de trastuzumab subcutâneo por injeção única foi preferida por 91,5% dos doentes *versus* apenas 6,8% que privilegiou a via endovenosa. Foram reportados AEs em 58% dos doentes durante a administração subcutânea e 44% dos doentes durante a administração endovenosa, nenhum dos quais de grau 4 ou 5.

O estudo SafeHER inclui 2573 doentes HER2+ tratadas com trastuzumab subcutâneo e reforçou a eficácia e segurança da administração de dose fixa de 600 mg deste tratamento.⁵⁹ Na população global, 88,7% dos doentes reportaram AEs, 5% das quais descontinuaram o tratamento devido aos mesmos, 23,2% registaram AEs de grau ≥ 3 e 12,7% registaram AEs graves. Foram reportadas alterações cardíacas de grau ≥ 3 em 24 doentes (0,9%), incluindo insuficiência cardíaca congestiva em oito (0,3%).

Um estudo observacional unicêntrico investigou a administração de trastuzumab subcutâneo associado a pertuzumab endovenoso no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama HER2+ avançado.⁶⁰ Foram incluídas 40 doentes que, com uma mediana de seguimento de 37 meses, alcançaram uma mediana de PFS de 24 meses e uma mediana de OS de 35 meses. Este estudo demonstrou que trastuzumab subcutâneo associado a pertuzumab endovenoso mantém eficácia e tolerância em contexto de doença metastática, sustentando a sua utilização em contexto adjuvante.⁶⁰

PARECER: A administração de trastuzumab por via subcutânea é uma alternativa à via endovenosa, dada a potencial maior comodidade de administração sem perda de eficácia ou tolerabilidade.

Concordância: 89%

Dois peritos consideram o custo da formulação subcutânea, e a sua disponibilidade, como fatores limitantes à sua utilização.

Deve ser utilizada a formulação subcutânea de dose fixa de trastuzumab e pertuzumab em detrimento da administração dos dois fármacos por via endovenosa?

O estudo neoadjuvante de fase 3 FeDeriCa comparou a farmacocinética, eficácia e segurança de uma nova formulação subcutânea com a combinação dos dois anticorpos monoclonais – trastuzumab e pertuzumab – numa ampola única e em dose fixa (PH FDC SC) com a administração de ambos os anticorpos por via endovenosa (PH IV).⁶¹ O estudo incluiu 500 doentes e alcançou o seu *endpoint* primário de não-inferioridade farmacocinética, com a combinação de dose fixa de pertuzumab e trastuzumab administrada subcutaneamente após QT a atingir concentrações séricas, tanto de pertuzumab, como de trastuzumab, não-inferiores em relação à administração endovenosa. As taxas de pCR foram semelhantes com administração endovenosa e subcutânea (59,5%, IC 95% 53,2-65,6; 59,7%, IC 95% 53,3-65,8, respetivamente). O perfil de segurança (nomeadamente cardíaca) foi igualmente comparável, evidenciando que a administração combinada na formulação subcutânea poderá permitir uma administração mais rápida, simples e menos invasiva de pertuzumab e trastuzumab.

No estudo PHranceSCa foi avaliada a preferência e satisfação dos doentes relativamente à via de administração de PH FDC SC, em comparação com a administração de PH IV.⁶² Foram incluídos doentes com cancro da mama HER2+ que completaram terapêutica neoadjuvante com trastuzumab, pertuzumab e QT, foram submetidas a cirurgia e depois aleatorizadas para receber 3 ciclos de PH IV a cada 3 semanas seguidos de 3 ciclos de PH FDC SC a cada 3 semanas (1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab; manutenção: 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab) *versus* a sequência inversa (3 ciclos de PH FDC SC a cada 3 semanas seguidos de 3 ciclos de PH IV a cada 3 semanas). Os doentes escolheram depois qual a forma de administração que preferiam para completar o tratamento anti-HER2. Na análise primária do estudo, a maioria (85%) dos doentes privilegiou a via subcutânea, sobretudo devido ao menor tempo passado no hospital e maior conforto na administração do tratamento, tendo 87% escolhido PH FDC SC para completar o tratamento.⁶³ As principais razões da preferência pelo tratamento subcutâneo neste estudo foram consistentes com o reportado no estudo PrefHer em que, 91,5% dos doentes com cancro da mama HER2+ preferiram a formulação subcutânea (*versus* 6,8% que privilegiaram a via intravenosa; $p < 0,0001$), pelo menor tempo, menor dor ou desconforto, conveniência e facilidade de administração.⁵⁸ A administração subcutânea foi geralmente bem tolerada, com um perfil de segurança consistente com a formulação endo-

venosa e ausência de novos sinais de segurança, inclusive ao trocar de formulação.

PARECER: A formulação subcutânea de trastuzumab e pertuzumab é uma alternativa à administração endovenosa para os doentes tratados com duplo bloqueio anti-HER2, pela sua maior facilidade de administração e menor tempo de permanência no Hospital de Dia.

Concordância: 89%

Dois peritos consideram o custo da formulação subcutânea, e a sua disponibilidade, como fatores limitantes à sua utilização.

Conclusão

O tratamento do cancro da mama HER2+ em estágio precoce tem evoluído em anos recentes, devendo ser adaptado ao risco individual de recaída de cada doente. A introdução de novas terapêuticas dirigidas ao HER2 e o desenvolvimento de marcadores clínicos e patológicos permitiram uma melhor previsão do comportamento da doença e, consequentemente, melhores resultados para os doentes. À medida que mais evidência vai sendo gerada, é necessária mais investigação para aprofundar o conhecimento da heterogeneidade biológica da doença HER2+ e identificar subgrupos de doentes passíveis de beneficiar de diferentes estratégias de tratamento.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: Este projeto teve o apoio da Prime Focus na redação do texto, financiado pela Roche. Não houve qualquer interferência destas empresas na redação deste documento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This project was supported by Prime Focus in medical writing, sponsored by Roche. There was no interference from these companies in the writing of this document.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82. doi: 10.1126/science.3798106

2. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30:1541–57. doi: 10.1093/annonc/mdz235

3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194–220. doi: 10.1093/annonc/mdz173

4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer (Version 5.2020). Plymouth Meeting: NCCN; 2020.

5. Cortazar P, Geyer CE. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1441–6. doi: 10.1245/s10434-015-4404-8

6. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:617–28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017

7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8

8. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes. *JAMA Oncol*. 2016;2:751. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113

9. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676–85. doi: 10.1200/JCO.2005.07.032

10. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a random. *Lancet Oncol*. 2013;14:1317–25. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70502-3

11. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups. *J Clin Oncol*. 2011;29:3351–7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930

12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet*. 2010;375:377–84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4

13. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15:640–7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4

14. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:135–44. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7

15. Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sánchez-Rovira P, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for

- HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer*. 2014;110:1139–47. doi: 10.1038/bjc.2013.831
16. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3
 17. Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2019;118:169–77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
 18. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1183–92. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
 19. Carey LA, Berry DA, Ollila D, Harris L, Krop IE, Weckstein D, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:500–500. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.500
 20. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
 21. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
 22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182
 23. González-Santiago S, Saura C, Ciruelos E, Alonso JL, de la Morena P, Santisteban Eslava M, et al. Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study). *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184:469–79. doi: 10.1007/s10549-020-05866-1
 24. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2–Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of the GETN(A)-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:2678–84. doi: 10.1200/JCO.2006.09.9994
 25. Yu K, Liu G, Chen C, Li J, Wu J, Lu J, et al. Weekly Paclitaxel/Carboplatin/Trastuzumab Therapy Improves Pathologic Complete Remission in Aggressive HER2 Positive Breast Cancers, Especially in Luminal B Subtype, Compared With a Once Every 3 Weeks Schedule. *Oncologist*. 2013;18:511–7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0057
 26. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:501–501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.501
 27. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer*. 2018;89:27–35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021
 28. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH). In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2016.:S5-04-S5-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04
 29. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134–41. doi:10.1056/NEJMoa1406281
 30. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang C-S, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:115–26. doi:10.1016/S1470-2045(17)30716-7
 31. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang C-S, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2206–16. doi: 10.1200/JCO.19.00882
 32. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: Study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials*. 2013;14. doi: 10.1186/1745-6215-14-261
 33. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke E-M, Augustin D, Kuemmel S, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR– phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly pacl. *Ann Oncol*. 2017;28:2768–72. doi: 10.1093/annonc/mdx494
 34. Wang Y-C, Morrison G, Gillihan R, Guo J, Ward RM, Fu X, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers - role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R121. doi: 10.1186/bcr3067
 35. Giuliano M, Trivedi M V., Schiff R. Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care*. 2013;8:256–62. doi: 10.1159/000354253
 36. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)–Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:3046–54. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9815
 37. Rimawi ME, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter Phase II Study of Neoadjuvant Lapatinib and Trastuzumab With Hormonal Therapy and Without Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol*. 2013;31:1726–31. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027
 38. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá S, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:503–503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.503
 39. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et

- al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744–52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730
40. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Ea. In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2009. p. 62–62. 10.1158/0008-5472.SABCS-09-62
41. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659–72. doi: 10.1056/NEJMoa052306
42. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84. doi: 10.1056/NEJMoa052122
43. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809–20. doi: 10.1056/NEJMoa053028
44. Lee HY, Shin IS, Rim CH. Benefits of adjuvant treatment including trastuzumab in HER2-positive pT1a-bNOM0 breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8:187–187. doi: 10.21037/atm.2020.01.81
45. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393:2599–612. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6
46. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:1199. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1380
47. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol.* 2018;29:2328–33. doi: 10.1093/annonc/mdy414
48. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26:1333–40. doi: 10.1093/annonc/mdv213
49. Pivrot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:741–8. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0
50. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:1034–42. doi:10.1200/JCO.2015.62.1797
51. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:461–71. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X
52. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122–31. doi:10.1056/NEJMoa1703643
53. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuva. In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2020. p. GS1-04-GS1-04. 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS1-04
54. Tolane SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1868–75. doi:10.1200/JCO.19.00066
55. Martin Jimenez M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol.* 2017;28:v43–4. doi:10.1093/annonc/mdx362.001
56. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21:80-91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
57. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivrot X, Ahn JS, Melichar B, Chen S-C, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:e190339. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0339
58. Pivrot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PreffHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013;14:962–70. doi:10.1016/S1470-2045(13)70383-8
59. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017;82:237–46. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.010
60. Stefanou D, Kokkali S, Tripodaki E-S, Drizou M, Magou E, Zylis D, et al. Subcutaneous Trastuzumab Combined with Pertuzumab and Docetaxel as First-line Treatment of Advanced HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:6565–9. doi:10.21873/anticancer.13023
61. Tan AR, Im S-A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Abstract PD4-07: Subcutaneous administration of the fixed-dose combination of trastuzumab and pertuzumab in combination with chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Primary analysis of the phase III, multicenter, randomized, open-label, two-arm. In: Poster Spotlight Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2020. p. PD4-07-PD4-07. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-07
62. O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa. *Ann Oncol.* 2020;31:S42. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.020
63. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. 165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Ann Oncol.* 2020;31:S306–7. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.287

Artigo
original

Autores:

Carolina A. Padrão¹, Filipa Pereira¹, André Pereira¹, Joaquim Tinoco¹, Nicole Inácio², Rita Theias Manso³

Afiliação:

- Médico interno de formação específica, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.
- Técnica de registo oncológico, Serviço de cirurgia geral, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.
- Médico Assistente Hospitalar, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

ORCID:

Carolina A. Padrão – 0000-0002-4646-5255

Autor para correspondência:

Carolina Padrão
Serviço de Anatomia Patológica
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, IC19,
2720-276 Amadora, Portugal
carolina.padrão@hff.min-saude.pt

Recebido/Received: 2021-07-08

Aceite/Accepted: 2022-10-14

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (2008-2018)

Incidência e sobrevivência de adolescentes e jovens adultos com cancro no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (2008-2018)

Abstract

Introduction: The incidence of cancer in younger adults carries a high burden. Our goal is to evaluate the incidence and mortality of cancer diagnosed in our hospital in patients, aged 15-39 years from 2008 to 2018.

Methods: We analysed 3 age subgroups. We determined the vital status until 2014 and estimate the 5 years survival.

Results: A total of 3692 cancer cases were diagnosed: 70 in the 15-24age-group; 455 in the 25-39age-group and 3168 in the 40-59age-group.

The 5-year overall survival was 93.3% in the 15-24age-group and 74.5% in the 25-39age-group. Lower incidences over time were observed in the >25 years.

The most frequent tumour was Hodgkin's lymphoma in the 15-24age-group and breast carcinoma in the 25-39age-group.

Conclusion: Comparing with European population, most frequent tumours are similar, incidence rates are lower and survival in the 15-24age-group is higher.

Keywords: Neoplasm; Young Adult; Adolescent; Incidence; Survival.

Resumo

Introdução: A incidência de cancro em adultos jovens tem sequelas. O nosso objetivo é avaliar a incidência e mortalidade de cancro diagnosticado no nosso hospital em pacientes entre 15 e 39 anos, de 2008 a 2018.

Métodos: Analisámos 3 subgrupos etários. Determinámos o estado vital até 2014 e calculamos a sobrevivência a 5 anos.

Resultados: Foram diagnosticados 3692 casos de cancro: 70 com 15-24 anos; 455 com 25-39 anos e 3168 com 40-59 anos. A sobrevivência global aos 5 anos foi de 93,3% no grupo de 15-24 anos e 74,5% no grupo de 25-39 anos. A incidência foi menor ao longo do tempo no grupo >25 anos.

O tumor mais frequente foi o linfoma de Hodgkin no grupo de 15-24 anos e o cancro da mama no de 25-39 anos.

Conclusão: Comparando com populações europeias, os tumores mais frequentes foram semelhantes, obtivemos taxas de incidência mais baixas e maior sobrevivência no grupo de 15-24 anos.

Palavras-chave: Neoplasma; Jovem Adulto; Adolescente; Incidência; Sobrevivência.

Introduction

Cancer research traditionally neglects cancer in adolescents and young adults (AYA)¹, although this trend is changing in the recent years, proven by an increase in the PubMed publications about “cancer in adolescents and young adults”².

Despite the lower incidence at these younger age groups, the natural history of these tumours is a bridge between the paediatric and the adult oncology. This spectrum of diseases affects people with a longer-life expectancy, who by their essence are the main drive of any society, consequently affecting a wide range of familial and socio-economic groups. Thus, the importance of investigating the incidence of cancer in these individuals and the implications it entails.^{1,3,4}

While there is no consensus on the chronological definition of AYA, the age range set to be encompassed must be appropriate to the physiological, biological, psychological, social, economic, and epidemiological context.⁵ According to the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group the age defining AYA, ranges from 15 to 39 years. Behind this rationale is the proximity between their biological and physiological maturity, including individuals having passed puberty, but not yet experienced the effects of hormonal decline, with deterioration of the immune response and organ dysfunction associated with chronic health conditions. From a psychosocial perspective, these patients feel more relatable with younger patients than with middle-aged to older patients.⁶ Previous studies in Europe opt for the 15-24 age range,⁷⁻⁹ while worldwide are stated ranges from a 15/20 to 39.^{1,3,6}

We set our goal to evaluate the progression of the incidence and mortality of malignant neoplasms diagnosed in our hospital among those aged from 15 to 39 years, during a 10-year period. The collected data was gathered from our hospital's Cancer Registry (ROHFF).

Methods

We conducted a retrospective unicentric study to characterize the malignant neoplasms diagnosed among patients, aged 15-39 years, in a large, public, general hospital. We collected from the ROHFF the data regarding the diagnoses of first primary tumours, among subjects aged 15–59 years, from 1 January 2008 to 31 December 2018. The data included age, sex, residence, diagnosis date, primary tumour topography and morphology, stage at diagnosis, vital status, death date and last contact date.

Eligibility criteria were as follows: diagnosis of cancer (morphology codes with behaviour code 3) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10 2019 version); residents in Portugal (our hospital have cooperation protocols with some Portuguese-speaking African countries for diagnosis and treatment of cancer patients thus we excluded non-

residents because they do not represent the real incidence in our geographic area).

We opted to define AYA from 15-39 years following the recommendation of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Our definition of AYA was broad, so we decided to divide into subgroups that were more similar between them and were comparable with previous studies. The cases were separated into 3 age groups: 15-24, 25-39, and 40-59 age-groups. The 40-59 age group was added to compare the incidence in that age group because although the biology behind is slightly different, the familial and socio-economic impact is still comparable with the younger groups.

The cases were grouped by specific topography and morphology code combinations according to AYA Site Recode/WHO 2008 Definition- adapted classification scheme for tumours of adolescents and young adults. This reclassification was developed to better define the major cancer sites that affect individuals between 15 and 39 years of age. It is intended to facilitate the reporting of cancer incidence rates and trends.¹⁰ Age-specific incidence rates per 100.000 population were calculated based on the estimated population from the hospital reference area, obtained from the Portuguese National Institute of Statistics.¹¹

The annual average percent change (AAPC) in the crude incidence rates for age groups and by sex and diagnostic group (only diagnostic groups with cases diagnosed in every year were evaluated) was assessed through Joinpoint Regression (Joinpoint Trend Analysis Software¹²), using log-linear models. The following analyses were only performed in the 15-24 and 25-39 age-groups.

Median follow-up was calculated with the Reverse Kaplan-Meier method.

The survival of cases diagnosed from 2008 to 2014 was estimated using the Kaplan–Meier method, and Breslow test was used to compare differences between sexes. Follow-up for vital status was determined through record linkage to the National Health System Database and from the information reported by the data sources of the registry. Since data by cancer-specific mortality was not available, the endpoint of interest was death by any cause. In cases that could not be linked to the National Health System database, the last contact date was registered. The observed survival in each age group was calculated using the Kaplan-Meier estimation methods.

Results

We retrieved 4014 cases from the ROHFF, 217 were excluded for not having a malignancy diagnosis and 104 were excluded because they were non-residents in Portugal.

In the Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca were diagnosed 3693 (1840 males/1853 females) cases of malignant tumours, between 2008 and 2018, from 15 to 59 years old. The

distribution by age group was 70 (40 males/30 females) in the 15–24 years group, 455 (159 males/296 females) in the 25-39 years and 3168 (1641 males/1527 females) in the 40-59 years. The absolute frequency by year and sex is shown in **Fig. 1**. The average incidence rates per 100000 individuals, in the 15-24, 25-39 and 40-59 were respectively 10.47, 35.38 and 1764.60. Incidence rates in each year by age groups are shown in **Fig. 2**.

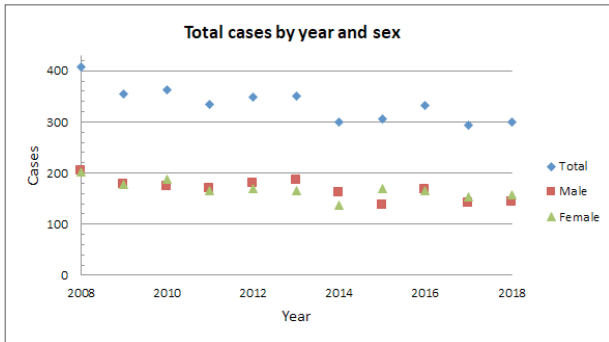


Figure 1. The absolute frequency of cases of cancer by year and sex all (age groups).

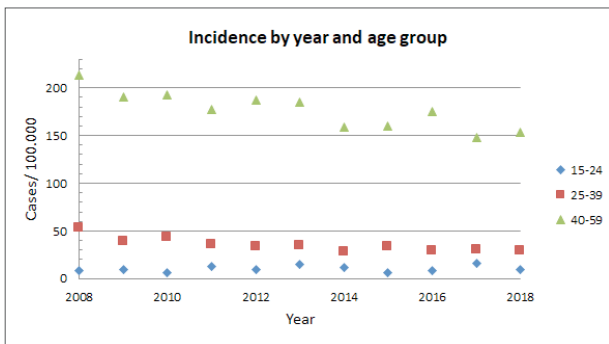


Figure 2. The incidence rates per 100000 individuals, total and by diagnostic groups.

The absolute frequency, distribution, and survival of the tumours by age groups are shown in **Table I**. The most frequent tumours were distinct by age groups: Hodgkin lymphoma, thyroid carcinoma, and testis malignant neoplasm were the most frequent in the 15-24 years age group. Cancer of breast, cervix uteri, and thyroid were the most frequent in the 25-39 years age group. Malignant tumour of breast, respiratory, intrathoracic organs and colon-rectum were the most frequent in the 40-59 years age group. The three most frequent tumours by age and sex are shown in **Fig. 3**.

The trends in incidence rates were better described by a regression model with no joinpoints in both age groups. From 2008 to 2018, the incidence rate for all cancers combined did not change meaningfully among the 15-24 years age group (AAPC: 2.7%; 95% CI: -4.4/9.9), while it decreased significantly among 25-39 (AAPC: -5.4%; 95% CI -7.6/-3.2) and 40-59 years age group (AAPC: -3.0%; 95% CI: -4.1/-1.8). The annual average percent change (AAPC) in the crude incidence rates

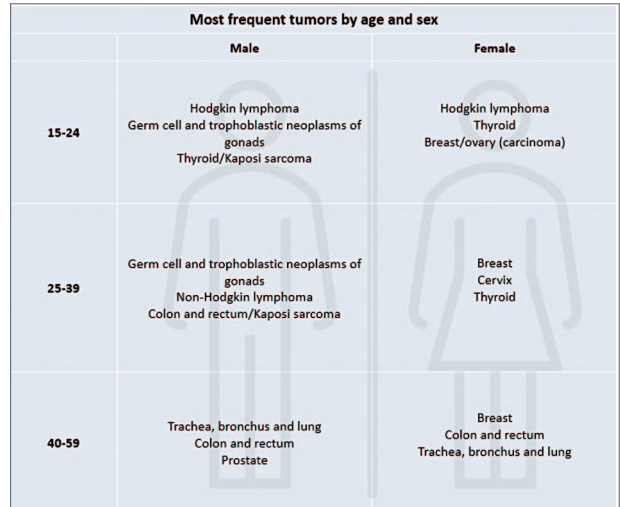


Figure 3. The most frequent tumours by age and sex.

for diagnostic groups are shown in **table II**. Only neoplasms occurring every year are represented.

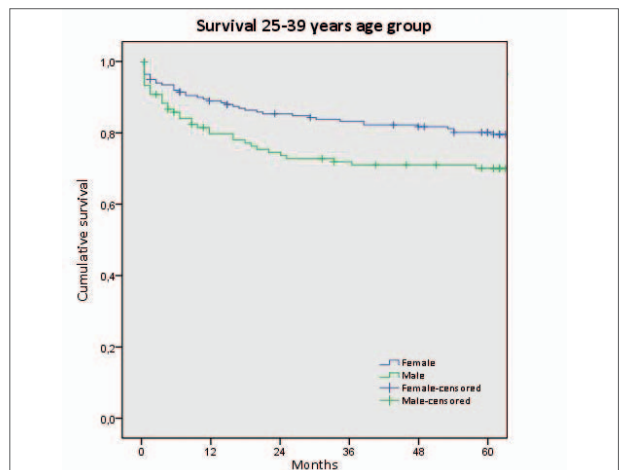
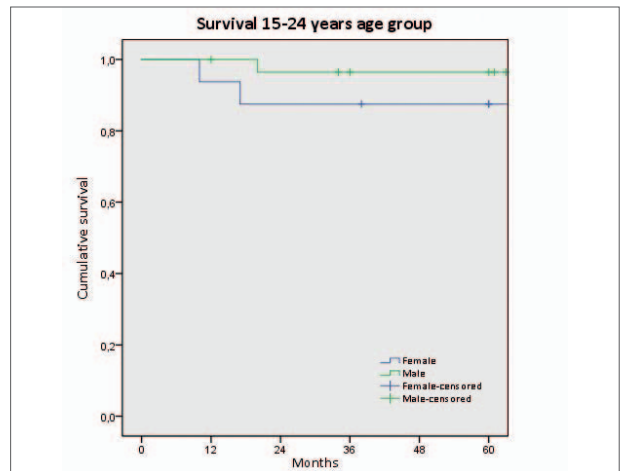


Figure 4. 5-years survival for all cancers combined in the 15-24(a) and 25-39(b) years age group by sex.

Table I. Frequency and distribution by sex of malignant tumors (2008-2018)

Diagnostic Group	15-24			25-39			40-59		
	N (%)	Sex		N (%)	Sex		N (%)	Sex	
		Female	Male		Female	Male		Female	Male
Leukemias									
Acute lymphoid leukemia	–	–	–	3(0,66)	0	3	–	–	–
Acute myeloid leukemia	1(1,4)	0	1	2(0,44)	0	2	7(0,22)	5	2
Chronic myeloid leukemia	1(1,4)	1	0	1(0,22)	0	1	3(0,09)	2	1
Other and unspecified leukemia	1(1,4)	0	1	2(0,44)	1	1	15(0,47)	6	9
Lymphomas									
Non-Hodgkin lymphoma	4(5,7)	2	2	30(6,61)	12	18	103(3,25)	35	68
Hodgkin lymphoma	21(30)	9	12	20(4,41)	11	9	26(0,82)	4	22
CNS and Other Intracranial and Intraspinial Neoplasms									
Specified low-grade astrocytic tumors	–	–	–	1(0,22)	0	1	–	–	–
Glioblastoma and anaplastic astrocytoma	–	–	–	2(0,44)	0	2	6(0,19)	1	5
Astrocytoma, NOS	–	–	–	1(0,22)	0	1	–	–	–
Other glioma	–	–	–	2(0,44)	1	1	3(0,09)	1	2
Ependymoma	–	–	–	1(0,22)	1	0	–	–	–
Medulloblastoma	–	–	–	1(0,22)	0	1	–	–	–
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	1(1,42)	0	1	–	–	–	4(0,13)	1	3
Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	1(1,42)	0	1	–	–	–	1(0,03)	1	0
Osseous & Chondromatous Neoplasms									
Chondrosarcoma	–	–	–	–	–	–	1(0,03)	0	1
Ewing tumour	–	–	–	–	–	–	1(0,03)	1	0
Soft Tissue Sarcomas									
Fibromatous neoplasms	1(1,42)	1	0	2(0,44)	2	0	5(0,16)	1	4
Rhabdomyosarcoma	–	–	–	–	–	–	1(0,03)	0	1
Specified soft tissue sarcoma	–	–	–	3(0,66)	2	1	23(0,73)	16	7
Kaposi sarcoma	3(4,29)	0	3	26(5,73)	13	13	29(0,92)	8	21
Unspecified soft tissue sarcoma	–	–	–	4(0,88)	2	2	8(0,25)	5	3
Germ Cell and Trophoblastic Neoplasms									
Germ cell and trophoblastic neoplasms of gonads	9(12,86)	1	8	32(7,05)	1	31	8(0,25)	2	6
Melanoma and Skin Carcinomas	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Melanoma	–	–	–	6(1,32)	4	2	19(0,6)	11	8
Skin carcinomas	–	–	–	12(2,64)	6	6	54(1,7)	25	29
Carcinomas									
Thyroid	10(14,29)	7	3	42(9,25)	34	8	123(3,88)	107	16
Nasopharyngeal	1(1,42)	0	1	1(0,22)	1	0	20(0,63)	6	14
Other sites in lip, oral cavity and pharynx	1(1,42)	0	1	5(1,1)	2	3	128(4,04)	15	113
Nasal cavity, mid ear, sinuses, larynx other head/neck	1(1,42)	0	1	2(0,44)	0	2	74(2,34)	4	70
Trachea, bronchus and lung	–	–	–	13(2,86)	6	7	410(12,94)	133	277
Breast	3(4,29)	3	0	108(23,79)	108	0	542(17,1)	539	3
Kidney	–	–	–	13(2,86)	3	10	104(3,28)	33	71
Bladder	1(1,42)	0	1	5(1,1)	3	2	80(2,52)	16	64
Gonads	4(0,57)	3	1	5(1,1)	3	2	42(1,33)	42	0
Cervix	1(1,42)	1	0	46(10,13)	46	0	131(4,13)	131	0
Uterus*	–	–	–	2(0,44)	2	0	59(1,86)	59	0
Other and ill-define sites genitourinary	–	–	–	1(0,22)	1	0	240(7,57)	11	229
Colon and rectum	2(2,86)	1	1	27(5,95)	14	13	431(13,6)	169	262
Stomach	1(1,42)	0	1	17(3,74)	8	9	151(4,76)	45	106
Liver and intrahepatic bile ducts	–	–	–	2(0,44)	1	1	44(1,39)	5	39
Pancreas	2(2,86)	1	1	5(1,1)	2	3	75(2,37)	25	50
Other and ill-define sites gastrointestinal tract	–	–	–	2(0,44)	1	1	95(3)	21	74
Carcinoma other and ill-define sites									
Adrenocortical carcinoma	–	–	–	2(0,44)	1	1	2(0,06)	1	1
Carcinoma other and ill-defined sites, NOS	–	–	–	–	–	–	51(1,61)	18	33
Other specified gonadal tumours	–	–	–	–	–	–	2(0,06)	2	0
Myeloma, mast cell, miscellaneous lymphoreticular	–	–	–	4(0,88)	3	1	33(1,04)	11	22
Unspecified Malignant Neoplasms	–	–	–	1(0,22)	0	1	14(0,44)	9	5
Total	70(100)	30	40	454(100)	295	159	3168(100)	1527	1641

* In the original AYA Site Recode/WHO 2008 Definition the uterus and cervix tumors are in the same code, I choose to separate because of the increased incidence of endometrial cancer in the 40-59 age group.

Table II. Annual average percent change 2008-2018 (P-value)

Diagnostic Group	15-24	25-39	40-59
Non-Hodgkin lymphoma	-	-	-7.0(0,1)
Germ cell and trophoblastic neoplasms of gonads	-	5.1(0,5)	-
Carcinoma			
Thyroid	-	-4.9(0,3)	-3.8(0,1)
Other sites in lip, oral cavity and pharynx	-	-	0(1)
Nasal cavity, mid-ear, sinuses, larynx other ill-def. head/neck	-	-	-11.6(0,0) *
Trachea, bronchus and lung	-	-	05(0,3)
Breast	-	-6(0,0) *	-5.0 (0,0) *
Kidney	-	-	-0,3(0,9)
Bladder	-	-	-0,8(0,9)
Gonads	-	-	-4,5(0,3)
Cervix	-	-	-4,2(0,1)
Trachea, bronchus and lung	-	-	-7,5(0,1)
Other genitourinary ill-defined sites:	-	-	5,4(0,0) *
Carcinoma of colon and rectum	-	-	-4,8(0,7)
Carcinoma of stomach	-	-	-0,3(0,9)
Carcinoma of liver and intrahepatic bile ducts	-	-	-14(0,0) *
Carcinoma of pancreas	-	-	-2,2(0,6)
Carcinoma other and ill-defined sites of gastrointestinal tract	-	-	-0,8(0,8)
Carcinoma of other and ill-defined sites, NOS	-	-	-5,7(0,3)
Total	2,7(0,4)	-5,4(0,0) *	-3(0,0) *

* Indicates that the AAPC is significantly different from zero at the alpha=0.05 level.

Table III. Five-year observed Survival (2008-2014)

Site Group	15-24			25-39		
	N Total	N Deaths	Survival (%)	N Total	N Deaths	Survival (%)
Leukemias						
Acute lymphoid leukemia	-	-	-	2	0	100,00%
Acute myeloid leukemia	1	0	100,00%	2	1	50,00%
Chronic myeloid leukemia	1	0	100,00%	1	1	0,00%
Other and unspecified leukemia	1	0	100,00%	1	0	100,00%
Lymphomas						
Non-Hodgkin lymphoma	4	1	75,00%	24	11	54,17%
Hodgkin lymphoma	16	1	93,75%	15	1	93,33%
CNS and Other Intracranial and Intraspinal Neoplasms (all behaviors)						
Specified low-grade astrocytic tumors	-	-	-	1	1	0,00%
Glioblastoma and anaplastic astrocytoma	-	-	-	2	2	0,00%
Astrocytoma: NOS	-	-	-	1	1	0,00%
Other glioma	-	-	-	2	0	100,00%
Ependymoma	-	-	-	1	0	100,00%
Medulloblastoma	-	-	-	1	0	100,00%
Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	1	0	100,00%			-
Unspecified malignant intracranial and intraspinal neoplasms	1	0	100,00%			-
Soft Tissue Sarcomas						
Fibromatous neoplasms	-	-	-	2	0	100,00%
Specified soft tissue sarcoma	-	-	-	2	1	50,00%
Kaposi sarcoma	1	0	100,00%	21	11	47,62%
Unspecified soft tissue sarcoma	-	-	-	3	1	66,67%
Germ Cell and Trophoblastic Neoplasms						
Germ cell and trophoblastic neoplasms of gonads	2	0	100,00%	21	0	100,00%
Melanoma and Skin Carcinomas						
Melanoma	-	-	-	5	0	100,00%
Skin carcinomas	-	-	-	7	1	85,71%
Carcinomas						
Thyroid	7	0	100,00%	29	2	93,10%
Nasopharyngeal	1	0	100,00%	1	0	100,00%

Table III. Five-year observed Survival (2008-2014)

Site Group	15-24			25-39		
	N Total	N Deaths	Survival (%)	N Total	N Deaths	Survival (%)
Other sites in lip, oral cavity and pharynx	1	0	100,00%	3	0	100,00%
Nasal cavity, mid-ear, sinuses, larynx other head/neck	–	–	–	2	1	50,00%
Trachea, bronchus and lung	–	–	–	8	6	25,00%
Breast	1	1	0,00%	79	12	84,81%
Kidney	–	–	–	12	2	83,33%
Bladder	1	0	100,00%	5	0	100,00%
Gonads	4	0	100,00%	3	1	66,67%
Cervix	–	–	–	28	7	73,33%
Uterus*	–	–	–	2	1	50,00%
Other and ill-defined genitourinary sites:	–	–	–	1	0	100,00%
Colon and rectum	1	0	100,00%	20	8	60,00%
Stomach	1	0	100,00%	9	7	22,22%
Liver and intrahepatic bile ducts	–	–	–	1	1	0,00%
Pancreas	–	–	–	3	3	0,00%
Other and ill-def. sites gastrointestinal tract	–	–	–	1	0	100,00%
Adrenocortical	–	–	–	1	0	100,00%
Carcinoma other and ill-defined sites						
Myeloma, mast cell, miscellaneous lymphoreticular	–	–	–	3	0	100,00%
Unspecified Malignant Neoplasms	–	–	–	1	0	100,00%
Total	45	3	93,33%	326	83	74,54%

* In the original AYA Site Recode/WHO 2008 Definition the uterus and cervix tumors have the same code; I choose to separate because of the increased incidence of endometrial cancer in the 40-59 age group.

The median follow-up time (2008-2014) was 74.9 months in the 15–24 age-group and 76 months in the 25-39 age-group.

The 5-year overall survival (2008-2014) including the 2 groups (15-39 Years) was 76.8% and 78.2% in females and 74.8% in males. The overall survival in the 15–24 age-group was 93.3%, with no significant differences between males (96.6%) and females (87.5%) (**Fig. 3a**); in the 25-39 age-group, overall survival was 74.5% with significant differences between males (69.7%) and females (77.5%) ($P = 0.04$) (**Figure 3b**); survival for each diagnostic group is shown in **table III**.

We also calculated the 5-year overall survival, excluding thyroid carcinoma and Kaposi sarcoma, to correct for overdiagnosis of thyroid cancer and influence of HIV/AIDS in Kaposi sarcoma.³ In the 15-24 age group the overall survival was 91.9%, 81.8% in females and 96.2% in males; in the 25-39 age group the overall survival was 74.6% with significant differences between males (67.6%) and females 78.9% ($P = 0.01$).

Discussion

The burden of cancer varies by age, sex, and group of tumours. The changes in incidence in the 10 years evaluated in the 15-24 age group were not meaningful; the incidence is lower than studies from the north of Portugal⁷, France⁸ and United Kingdom (UK).¹³ Cancer in AYAs in the 25-39 age group showed a trend of decreasing incidence, contrasting with previous studies from Korea¹⁴ and the world⁴, although time and age group differs. Other limitation when comparing with other studies is that most of the study populations are in the

1990 decade and the 2000 decade,^{7-9,14,15} while the most recent studies focus in one specific year.^{1,4} The incidence in this age group comparing with the world was lower (35.38 vs 43.3).¹

The most frequent tumours diagnosed in the 15-24 age group were Hodgkin lymphoma, thyroid carcinoma, and germ cell tumours. The same result was reported in the North of Portugal and in other studies.⁷ In the 25-39 age group, the most frequent malignant tumours were breast, cervix, and thyroid carcinoma. This pattern is the same as in countries with a high human development index.^{1,16} Those cancers arise more or are exclusive of females justifying why women are more affected than men in this age group, contrasting with the other age groups, where men are more affected. This cancers in young patients (15-39) differ, except breast for woman, from the pattern that is observed in cancers in the general population in Portugal,¹⁷ Europe and globally, being most frequent lung, colorectum, breast (women) and prostate (men)¹⁸, a pattern that is also observed in the population in the 40-59 years in our study.

In the 15-24 age group, our hospital has higher survival rates comparing with previous studies from Portugal (1997-2006)⁷, France (2000-2004)⁸ and UK (2001-2005)¹³. This change could represent an improvement in healthcare support, early diagnosis and in treatment, for example in leukaemia^{4,19} but it also could be a consequence of the lower number of cases in this age group presented to our hospital. There is a lack of studies that evaluate the 5-year survival in the 25-39 age group more recently, so the following comparisons are not the most appropriate. When comparing the overall 5-year survival (2008-2014) in 15-39 years (76.8%) with other European countries (75%) and the United States of America (USA) ($\approx 78\%$) in 2006²⁰,

our hospital has a better performance than other European countries and worse than the USA. Although the incidence is higher in females, males have a lower survival. The differences in survival between sexes are also documented in other studies. Comparing with the USA, the survival (corrected for thyroid tumours and Kaposi sarcoma) in 2007 is lower in males ($\approx 75\%$ vs 73.9) and identical in females ($\approx 80\%$ vs 79.7).⁴

The main limitation of this study is that it only represents the reality of the patients diagnosed in our hospital. Not all the population in the region reaches for our hospital, some go to private or for another region for diagnosis and treatment. Also, our hospital does not have all the specialties, for example neurosurgery, dermatology, haematology, so some diseases may be underrepresented. Thus, a regional or national study will give a better understanding of the evolution of cancer in young adults.

The major findings presented by this study were that, while the incidence of cancer in young adults is decreasing, the mortality is still significant. Although the incidence in adolescents and young adults is lower than in older ages, the mortality and the loss of healthy life years could not be ignored.

This study could be important to strengthen prevention strategies and therapeutic approaches in our hospital, and ramp-up future studies in this age group. One of our future goals is to evaluate the survival for a longer time and evaluate the risk factors in this population including comorbidities, genetic and behavioural risk factors.

The high incidence of breast cancer diagnosed before the age of general population screening in Portugal, 50 years old²¹, should be an alert and it is important to verify in other studies if these women have some identifiable risk factors that could motivate an earlier screening.

An interesting future point of study could be the evolution of cervical cancer with vaccination for HPV, which was introduced in the national program in 2008. In this study it was not yet possible to see a significant reduction.

Younger patients have a higher-than-expected risk of having a pathogenic or likely pathogenic variants in cancer predisposition genes and so might benefit from genetic testing, irrespective of tumour type. This is especially important given the risk of second primary cancers, the need for an appropriate long-term surveillance, the potential reproductive implications, including prenatal diagnosis and assisted reproduction, the testing of at-risk family members, and potentially provides novel biomarkers and therapeutic targets.^{22,23}

Acknowledgements

I would like to thank Patrícia Soares and Dmytro Vasyanovych for statistic and informatics aid respectively.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CP: conception, acquisition, analysis and interpretation of data; writing the manuscript, critical review and final approval.

NI: data collection, critical review and final approval.

RT: idealização, critical review and final approval.

JT, AP and FP: critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

1. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1579-1589. doi:10.1016/S1473-0677(17)30677-0

2. Pubmed. Accessed July 20, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cancer+in+adolescents+and+young+adults>
3. Smith AW, Bellizzi KM, Keegan THM, et al. Health-Related Quality of Life of Adolescent and Young Adult Patients With Cancer in the United States: The Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(17):2136-2145. doi:10.1200/JCO.2012.47.3173
4. Bleyer A, Ferrari A, Whelan J, Barr RD. Global assessment of cancer incidence and survival in adolescents and young adults: Bleyer et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9):e26497. doi:10.1002/pbc.26497
5. What Should the Age Range Be for AYA Oncology? *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 2011;1(1):3-10. doi:10.1089/jayao.2011.1505
6. Progress Review Group. Adolescent and Young Adult Oncology . Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults with Cancer. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute LIVESTRONGTM Young Adult Alliance; 2006.
7. Carreira H, Antunes L, Castro C, Lunet N, Bento MJ. Cancer incidence and survival (1997-2006) among adolescents and young adults in the north of Portugal. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(7):663-676. doi:10.3109/08880018.2012.719069
8. Desandes E, Lacour B, Belot A, et al. Cancer Incidence and Survival in Adolescents and Young Adults in France, 2000–2008. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(4):291-306. doi:10.3109/08880018.2012.762569
9. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *European Journal of Cancer*. 2009;45(6):992-1005. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.042
10. AYA Site Recode/WHO 2008 Definition. Published online 2008. <https://seer.cancer.gov/ayarecode/>
11. Instituto Nacional de Estatística (INE), População residente (N.o) por Local de residência-Amadora, Sintra. Accessed March 16, 2020. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicador_es&indOcorrCod=0003182&contexto=bd&selTab=tab2
12. Joinpoint Regression Program. Accessed March 26, 2020. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
13. Cancer Research UK. Young people's cancers statistics. Accessed April 15, 2020. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/young-peoples-cancers>
14. Moon EK, Park HJ, Oh CM, et al. Cancer Incidence and Survival among Adolescents and Young Adults in Korea. Williams BO, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96088. doi:10.1371/journal.pone.0096088
15. Keegan THM, Ries LAG, Barr RD, et al. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults: Adolescent Young Adult Cancer Survival. *Cancer*. 2016;122(7):1009-1016. doi:10.1002/cncr.29869
16. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8:288.
17. GLOBOCAN 2020-portugal fact sheets. Accessed July 20, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>.
18. Stewart BW, Wild C. World cancer report 2014. Published online 2014.
19. Tricoli JV, Bleyer A. Adolescent and Young Adult Cancer Biology: The Cancer Journal. 2018;24(6):267-274. doi:10.1097/PPO.0000000000000343
20. Trama A, Bernasconi A, McCabe MG, et al. Is the cancer survival improvement in European and American adolescent and young adults still lagging behind that in children? *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27407. doi:10.1002/pbc.27407
21. Norma DGS :Abordagem Imagiológica Da Mama Feminina.; 2011.
22. Stadler Z K, Maio A, Padunan A, Kemel Y, Salo-Mullen, Sheehan M, Belanfanti K, et al. Germline mutation prevalence in young adults with cancer. Presented at: June 22, 2020; Philadelphia (PA).
23. Toss A, Quarello P, Mascarin M, et al. Cancer Predisposition Genes in Adolescents and Young Adults (AYAs): a Review Paper from the Italian AYA Working Group. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(7):843-860. doi:10.1007/s11912-022-01213-3

Caso clínico

Autores:

✉ Susana Costa¹, ✉ André Soares¹, ✉ Cláudia Vieira²

Afilição:

1. Radiotherapy Department. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Porto, Portugal.
2. Medical Oncology Department. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Porto, Portugal.

ORCID:

Susana Costa – 0000-0003-2866-1591
 André Soares – 0000-0002-2251-3662
 Cláudia Vieira – 0000-0001-5396-9753

Autor para correspondência:

Susana Costa
 Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE.
 Rua Dr. António Bernardino de Almeida,
 4200-072 Porto, Portugal
 susanpatricia88@hotmail.com

Recebido/Received: 2021-07-08

Aceite/Accepted: 2022-10-23

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022.
 Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2022.
 Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
 Nenhuma reutilização comercial.

Esthesioneuroblastoma: a brief review of literature in the context of a case report

Esthesioneuroblastoma: uma breve revisão da literatura no contexto de um caso clínico

Abstract

Esthesioneuroblastoma is an uncommon neoplasia that arises from the olfactory neuroepithelium and corresponds to 3-6% of all intranasal malignant tumors. The symptoms are nonspecific and common to other pathologies of the nasal cavity. There are no guidelines regarding its treatment. The few available studies observed good outcomes with a multimodal approach.

We report the case of a young woman diagnosed with esthesioneuroblastoma, stage C of modified Kadish. The patient presented a partial response after 4 cycles of chemotherapy (cisplatin and etoposide). Then, she was proposed for radical chemoradiotherapy (66-70 Gy of radiotherapy and 3 cycles of cisplatin), with no evidence of disease at the end of treatment, remaining disease-free 1.5 years after. The multimodal approach has good outcomes in the treatment of esthesioneuroblastoma, as observed in the reported clinical case, with complete response to combined treatment of chemotherapy and radiotherapy.

Keywords: Esthesioneuroblastoma; Nose neoplasms; Radiotherapy; Chemotherapy.

Resumo

O esthesioneuroblastoma é uma neoplasia incomum com origem no neuroepitélio olfativo e corresponde a 3-6% de todos os tumores intranasais malignos. Os sintomas são inespecíficos e comuns a outras patologias da cavidade nasal. Não existem orientações relativamente ao seu tratamento. Os poucos estudos existentes observaram bons resultados com uma abordagem multimodal.

Reportamos o caso de uma jovem mulher diagnosticada com esthesioneuroblastoma, estadio C modificado de Kadish. A paciente apresentou resposta parcial após 4 ciclos de quimioterapia (cisplatina e etoposídeo). Em seguida, foi proposta para quimiorradioterapia (66-70 Gy de radioterapia e 3 ciclos de cisplatina), sem evidência de doença no final do tratamento, permanecendo livre de doença 1,5 anos depois.

A abordagem multimodal tem bons resultados no tratamento do esthesioneuroblastoma, como observado no caso clínico reportado, com resposta completa ao tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia.

Palavras-chave: Esthesioneuroblastoma; Neoplasia nasal; Radioterapia; Quimioterapia.

Introduction

Esthesioneuroblastoma (ENB), also designed olfactory neuroblastoma, is a rare neuroepithelial tumor that arises from the olfactory neuroepithelium and corresponds to 3 to 6% of all intranasal malignancies.^{1,2} ENB has a bimodal distribution with peaks in the second and sixth decades of life. The distribution of gender and ethnicity is roughly equal, and there is no apparent family predisposition. Also, there are no risk factors well recognized for the disease.² The symptoms of ENB are nonspecific and common to other pathologies of nasal cavity. The tumor can extend locally to paranasal sinuses, orbital region and anterior skull base. Around 10 to 30% of patients demonstrate cervical metastases and less than 8% present with other distant metastases.³ The disease recurs in about 30% of patients, with locoregional recurrence in 15 to 18%.⁴ ENB has no specific radiological findings, requiring biopsy of the lesion to confirm the diagnosis by immunohistochemistry. There are no generally accepted treatment recommendations, although the few available studies refer a multimodal approach, namely surgery, radiotherapy and/or chemotherapy.^{5,6}

In this article we report the clinical case of a young woman with ENB from diagnosis to treatment and follow-up. It was also performed a brief review of the literature.

Clinical Case

Female patient, 21 years old, previously healthy, presented with nasal deformity associated with hyposmia, nasal obstruction and right eye ptosis. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) (**Fig. 1**) demonstrated a massive lesion in the nasal sinuses, involving the maxillary and right sphenoid sinuses, ethmoid labyrinth and ipsilateral pterygopalatine fossa, with destruction of nasal septum and walls. It was also observed right intra-orbital extension and extra-axial intracranial invasion. Positron emission tomography (PET ¹⁸F-FDG) did not show regional or distant metastasis. The biopsy was compatible with ENB. The histology showed a nest of small cells within the stroma with abundant vascularization, scarce cytoplasm and rounded nuclei, with no nucleoli. The immunocytochemistry was positive for synaptophysin, neuron-specific enolase (NSE), CD56 and PS100; poor expression of pancitokeratin MNF116; and, negative for CD45, CD99, FLI1, p40, p16 and desmin.

The patient was treated with primary chemotherapy, namely 4 cycles of cisplatin (80 mg/m² D1) and etoposide (100 mg/m², D1 to D3), administered every 3 weeks. The CT after treatment showed partial response. Then, the patient was proposed for radical chemoradiotherapy. The primary tumor lesion area (pre-chemotherapy) was irradiated with 66 Gy and the residual tumor area (post-chemotherapy), with an anatomical expansion of 3 mm, with 70 Gy. The treatment

was performed in 35 fractions of 2 Gy/day, 5 days a week. It was used a linear accelerator, with photons of 6 MV, resorting to VMAT technique and verification of the position with an Exactrac[®] system. Concomitantly, the patient performed 3 cycles of cisplatin (100 mg/m²) every 21 days. The main adverse events were mucositis, cervical dermatitis and neuropathy, G2; nausea and emesis, G3, according to CTCAE 5.0; and chronic kidney disease (stage 3, KDIGO) secondary to cisplatin nephrotoxicity. The patient remains under surveillance, with no evidence of clinical or imaging tumor recurrence 18 months after finishing the treatment.

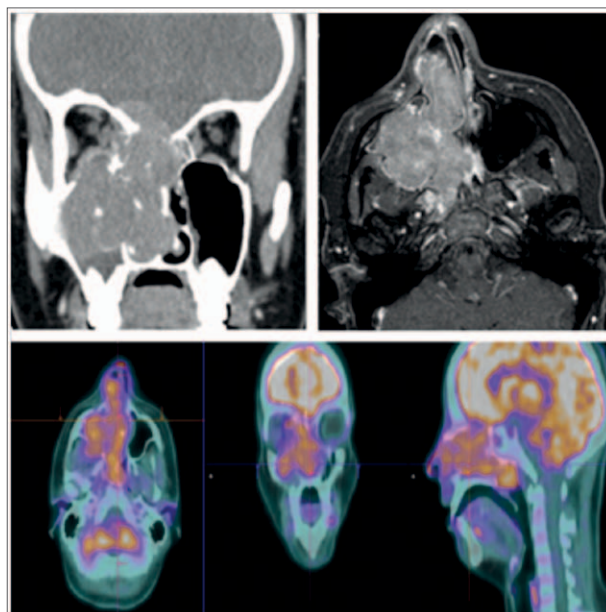


Figure 1. Tumor invading the paranasal sinuses and adjacent structures (sinuses of face, extracerebral and right orbit) objectified in CT (left), MRI (right) and PET (below).

Discussion

ENB is a rare intranasal malignant tumor, with origin in the olfactory neuroepithelium.^{1,2} The symptoms are nonspecific and related to the location of invasion. The common clinical manifestations are epistaxis, unilateral nasal obstruction, hyposmia, rhinorrhea, ptosis, diplopia, visual blurring, proptosis, ocular pain, headache or focal neurological deficits.²

CT and MRI are normally used for the diagnosis, staging and surveillance of ENB. In CT, the tumor is presented as a homogeneous density mass, equal or denser than the surrounding soft tissues. MRI shows a tumor hypointense on T1-weighted images and iso to hyperintense on T2-weighted images. CT shows bone involvement and destruction in more detail, while MRI allows a more detailed assessment of tumor extension to adjacent structures and intracranial lesions.⁷ Although ENB can be detected, delineated and its characteristics suspected by CT and MRI, it is required a biopsy of the lesion

to confirm the diagnosis. The cells are small, with a round nucleus and scarce cytoplasm, surrounded by neurofibrillar matter, with a pseudorosette or rosette arrangement in up to 50% of the samples.⁸ There is no specific immunohistochemical pattern for ENB, but it has a typical profile of neuronal and neuroendocrine neoplasm which helps in the differentiation from other tumors with similar histology. The tumor is positive for PS100, CD56, chromogranin, synaptophysin, NSE and neurofilament protein; does not express cytokeratin, desmin, CD45 or CD998. In the present case, the histology and immunocytochemistry confirmed the diagnosis of ENB.

Kadish and coauthors⁹ were the first to propose a system to stage the disease which continues to be widely used. In stage A, the tumor is limited to the nasal cavity; in stage B, the tumor extends into the paranasal sinuses; and, in stage C, the tumor invades beyond the nasal cavity and paranasal sinuses. Afterwards, it was added a stage D, which includes patients with distant metastasis.¹⁰ The international TNM system¹¹ and the adaptation by Dulguerov *et al.*¹² are also frequently used in tumor staging. The presented case was classified as stage C for modified Kadish staging, T4N0M0 by TNM and T3N0M0 according to Dulguerov.

There are few studies regarding ENB management and most of the existing publications comprise retrospective studies of institutional experiences with small series and non-randomized samples. Therefore, it has been difficult to develop guidelines for treatment. The published data showed good outcomes with a multimodal approach, which included surgery, pre- or postoperative radiotherapy and/or (neo)adjuvant chemotherapy.^{5,6,12} A meta-analysis of 26 studies with 390 patients reported an increase in survival with the combined treatment of surgery and radiotherapy (65% at 5-years) compared to only one modality of treatment (48% and 37% for surgery and radiotherapy, respectively).¹² Radiotherapy has been used alone or combined with surgery and/or chemotherapy. In the literature, preoperative doses of 45 Gy and postoperative doses of 50 to 60 Gy, according to surgical margins, were described. Doses of 65 to 70 Gy have been recommended for radical radiotherapy in patients with inoperable tumors.^{2,12,13} Chemotherapy has been used mainly in the treatment of unresectable tumors, advanced stages or recurrences. The combination of cisplatin and etoposide is one of the most widely used chemotherapy regimens in the treatment of high-grade neuroendocrine carcinomas. In this sense, a few centers have used this combination in the treatment of patients with ENB,¹⁴⁻¹⁶ with promising results, particularly in combination with radiotherapy.^{13,16} Other agents have been used, namely doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and 5-fluorouracil.^{2,15} In a Japanese study with 12 patients, with ENB, treated with chemotherapy and radiotherapy (with or without stem cell transplantation), they found partial response in 9 patients after 2 cycles of chemotherapy and complete response in 6 of these patients after radiotherapy.¹⁵ Patil *et al.*¹⁴ observed effectiveness in the treatment of sinonasal tumors with cispla-

tin and etoposide, including ENB, with a global response to neoadjuvant chemotherapy of 80%. Bhattacharyya and colleagues¹⁶ reported remission of ENB in 8 of 9 patients treated with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (cisplatin and etoposide) combined with radiotherapy.

In our case, the patient presented with an unresectable tumor and was proposed for chemotherapy, presenting a partial response after 4 cycles of cisplatin and etoposide. Then, the patient completed the treatment with chemoradiotherapy, which consisted of 3 cycles of cisplatin simultaneously with radiotherapy (66-70 Gy), with no evidence of disease after treatment.

ENB recurs in about 30% of patients, with locoregional recurrence in 15 to 18%.⁴ Tumor recurrence can occur in the first months after treatment, but a significant percentage metastasizes 5 to 10 years after diagnosis, so a close and long-term follow-up of these patients is recommended. Our patient remains with no evidence of clinical or imaging tumor recurrence one and half year after finishing the treatment.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

1. Spiro JD, Soo KC, Spiro RH. Nonsquamous cell malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Head Neck*. 1995;

- 17(2):114-8. doi: 10.1002/hed.2880170207.
2. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res.* 1997; 17(4A):2683-706.
 3. Fiani B, Quadri SA, Cathel A, Farooqui M, Ramachandran A, Siddiqi I, et al. Esthesioneuroblastoma: a comprehensive review of diagnosis, management, and current treatment options. *World Neurosurg.* 2019; 126:194-211. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.014.
 4. Bachar G, Goldstein DP, Shah M, Tandon A, Ringash J, Pond G, et al. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck.* 2008; 30(12):1607-14. doi: 10.1002/hed.20920.
 5. Su SY, Bell D, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma: differentiation in diagnosis and treatment. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 18:S149-56. doi: 10.1055/s-0034-1390014.
 6. Kumar R. Esthesioneuroblastoma: multimodal management and review of literature. *World J Clin Cases.* 2015; 3(9):774-8. doi: 10.12998/wjcc.v3.i9.774.
 7. Pickuth D, Heywang-Kobrunner SH, Spielmann RP. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastoma: an analysis of 22 cases. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999; 24(5):457-61. doi: 10.1046/j.1365-2273.1999.00295.x.
 8. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization Classification of tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. p 66-70.
 9. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976; 37(3):1571-76. doi: 10.1002/1097-0142(197603)37:3<1571::AID-CNCR2820370347>3.0.CO;2-L.
 10. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery.* 1993; 32(5):706-14. doi: 10.1227/00006123-199305000-00002.
 11. American Joint Committee on Cancer; American College of Surgeons. *AJCC Cancer Staging Manual. AJCC Cancer Staging Form Supplement, 8th ed.* Chicago, USA: AJCC; 2018. p. 46-51.
 12. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001; 2(11):683-90. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
 13. Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Lewis JE, Quast LM, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(4):835-42. doi: 10.1016/0360-3016(93)90457-7.
 14. Patil VM, Joshi A, Noronha V, Sharma V, Zanwar S, Dhupal S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and borderline resectable nonsquamous sinonasal tumors (esthesioneuroblastoma and sinonasal tumor with neuroendocrine differentiation). *Int J Surg Oncol.* 2016; 6923730:1-8. doi: 10.1155/2016/6923730.
 15. Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y, Irie T, Takahashi S, Ito Y, et al. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer.* 2004; 101(6):1437-44. doi: 10.1002/cncr.20471.
 16. Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation - results in 9 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123(1):34-40. doi: 10.1001/archotol.1997.01900010038005.

Caso clínico

Autores:

© Ana Isabel Lopes¹, Fernanda Estevinho², Ana Hipólito Reis¹

Afiliação:

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal
2. Serviço de Oncologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

ORCID:

Ana Isabel Lopes – 0000-0002-0043-8833

Autor para correspondência:

Ana Isabel Lopes
Rua de Dr. Eduardo Torres
4464-513 Senhora da Hora, Portugal
ana_spol18@hotmail.com

Recebido/Received: 2021-06-01

Aceite/Accepted: 2022-05-03

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

O Desafio da Síndrome Paraneoplásica

The Challenge of Paraneoplastic Syndrome

Resumo

As síndromes paraneoplásicas podem ocorrer em 10% dos cânceros do pulmão, sendo a ginecomastia pouco frequente como evento paraneoplásico. É descrito um caso de um homem de 68 anos, fumador e com história de alcoolismo crónico, que iniciou estudo por poliartralgias inflamatórias e ginecomastia com 6 meses de evolução. Observada relação temporal com tosse produtiva e perda ponderal. Apesar de melhoria com corticoide e positividade de anticorpos antinucleares, completou estudo, tendo sido excluída clínica e achados compatíveis com cirrose hepática que pudessem contribuir para a clínica, e foi feito diagnóstico definitivo de adenocarcinoma do pulmão estadio IV.

A ginecomastia e poliartrite são manifestações incomuns de doença oncológica, estando alguns casos descritos na literatura, que neste caso se associam ao adenocarcinoma do pulmão.

Palavras-chave: Artrite/etiologia; Ginecomastia/etiologia; Neoplasias do Pulmão/complicações; Síndromes Paraneoplásicas.

Abstract

Paraneoplastic syndromes can occur in 10% of lung cancers, however gynecomastia is an uncommon paraneoplastic event.

Here we describe a case of a 68-year-old man, smoker and with chronic alcoholism, who presented with a 6 months history of inflammatory polyarthralgia and gynecomastia. It was also observed a temporal relationship with productive cough and weight loss. Despite improvement with corticosteroids and positive antinuclear antibodies, the study was extended. Clinical and imagiological findings of liver cirrhosis were excluded, and he was diagnosis with a stage IV lung adenocarcinoma.

Gynecomastia and polyarthrititis are uncommon manifestations of oncological disease, with some cases described in the literature, which in this case are associated with lung adenocarcinoma.

Keywords: Arthritis/etiology; Gynecomastia/etiology; Lung Neoplasms/complications; Paraneoplastic Syndromes.

Introdução

As síndromes paraneoplásicas são frequentes em várias neoplasias. Podem ocorrer em 10% dos casos na neoplasia pulmonar. Contudo, a ginecomastia como evento paraneoplásico ocorre apenas em 2,4% dos casos.¹ A sua patogénese não está completamente esclarecida. A hipótese mais estudada re-

laciona-se com produção de substâncias, com efeito nos eixos hormonais, circulação e consequente repercussão sistêmica.^{2,3}

Caso Clínico

Homem de 68 anos, com história prévia de tabagismo e alcoolismo crônico. Enviado à consulta de medicina interna por quadro com 6 meses de evolução de poliartralgias inflamatórias, aditivas e simétricas, dos joelhos e tibiotársicas, com melhoria inicial com ciclo de corticoterapia prévio à consulta (desconhece-se dose). Posteriormente, manteve-se controlado com prednisona 5mg id. Referia ainda, ginecomastia com o mesmo tempo de evolução, e foi percebida associação temporal com tosse produtiva mucosa e perda ponderal. Do estudo etiológico, analiticamente destacava-se Proteína C Reativa 37mg/L, Velocidade de Sedimentação 54mm/h, ausência de citocolestase e anticorpos antinucleares positivos (1:160) com padrão mosqueado. Tendo em conta a restante clínica, realizou radiografia torácica (**Fig. 1**), e, posteriormente, tomografia computadorizada tóraco-abdomino-pélvica que mostrou massa polilobulada no lobo superior direito, com espessamento pleural; massas em ambos os campos pulmonares, a maior de 7cm; adenopatias subcarinais e hilo direito; sem achados compatíveis com cirrose hepática. Foi diagnosticado adenocarcinoma do pulmão estadio IV (T4N2M1a) com PD-L1 1-5%, sem mutação *EGFR*, rearranjo *ALK*, *ROS 1* ou *BRAF V600E*. Realizou 4 ciclos de quimioterapia com carboplatino + pemetrexedo e 8 ciclos de manutenção com pemetrexedo. Na progressão da doença, realizou 2º linha de tratamento com docetaxel + nintedanib (6 ciclos) e 3º linha com pembrolizumab.

Verificou-se agravamento clínico, com crescimento da massa tumoral e aumento do derrame pleural. Associadamente apresentou recorrência de poliartralgias e intercorrência com infecção respiratória, culminando no óbito do doente.

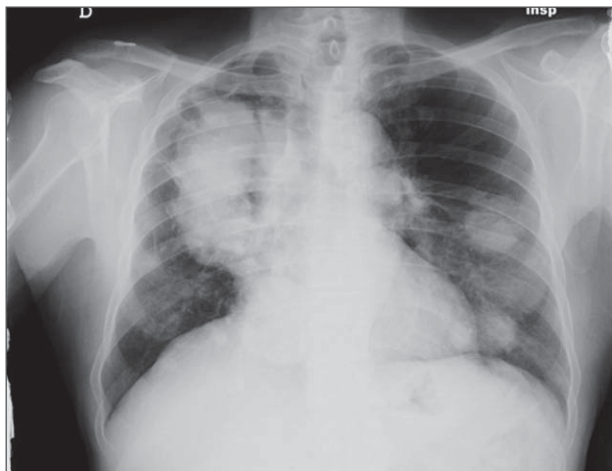


Figura 1. Hipotransparências dispersas em ambos os hemitórax, num doente com ginecomastia e poliartralgias.

Conclusão

As síndromes paraneoplásicas manifestam-se em diferentes fases da doença. Este caso representa duas primeiras manifestações raras do adenocarcinoma pulmonar. Na literatura, existem alguns casos descritos de ginecomastia associadas ao carcinoma de não pequenas células do pulmão e também de poliartrite paraneoplásica,^{1,4} que neste caso se associam ao adenocarcinoma do pulmão.

Estas manifestações incomuns de doença oncológica relembram-nos a importância da suspeição clínica nos casos em que estas entidades não são explicadas por outras etiologias e que podem ser a primeira apresentação de neoplasia do pulmão.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AII: recolha, análise e interpretação de dados; elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final.

FE e AIR: revisão crítica e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- ¹. Lazopoulos A, Krimiotis D, Schizas NC, Rallis T, Gogakos AS, Chatzinikolaou F, et al. Galactorrhea, mastodynia and gynecomastia as the first manifestation of lung adenocarcinoma. A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018;26:146-9. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.12.001.
- ². Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2011;86:364.
- ³. Thapa B, Ramphul K. Paraneoplastic Syndromes. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- ⁴. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev*. 2008;7:352-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.02.001.

Caso clínico

Hypersensitivity reaction to Calcium Levofolinate – a clinical case

Reação de Hipersensibilidade ao Levofolinato de Cálcio – a propósito de um caso clínico

Autores:

Inês Falcão¹, Leonor Cunha¹

Afiliação:

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

ORCID:

Inês Falcão – 0000-0002-4783-2539
Leonor Cunha – 0000-0002-3680-3687

Autor para correspondência:

Inês Falcão
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
inesffalcao@hotmail.com

Recebido/Received: 2022-04-27

Aceite/Accepted: 2022-10-04

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Rev Port Oncol 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Abstract

The frequency of allergic reactions to calcium levofolinate is unknown and anaphylactic reactions are described as very rare.

The authors present the case of a 43-year-old male allergic to levofolinate with a positive oral provocation test.

Clinicians should be aware of hypersensitivity reaction with calcium-levofolinate, especially when is administered concomitantly with oxaliplatin, despite its lower risk to cause hypersensitivity reactions. Furthermore, the similar signs and symptoms associated to the hypersensitivity reactions of each agent highlight the importance of having a specialized allergist team to make a prompt diagnosis of the causative agent in order to prevent patient harm and proceed properly without unnecessary delays in the scheduled chemotherapy treatments.

Keywords: Calcium levofolinate; Hypersensitivity; Reactions; Chemotherapy.

Resumo

A frequência de reações alérgicas ao levofolinato de cálcio é desconhecida e as reações anafiláticas são descritas como muito raras.

Os autores apresentam o caso de um homem de 43 anos alérgico ao levofolinato de cálcio com teste de provocação oral positivo.

Os profissionais de saúde devem estar alerta para as reações de hipersensibilidade com levofolinato de cálcio, especialmente quando administrado concomitantemente com oxaliplatina, apesar da sua menor frequência relativamente às platinas. Além disso, os sinais e sintomas semelhantes associados às reações de hipersensibilidade de cada fármaco destacam a importância de existir uma equipa de imunoalergologistas especializada para fazer um diagnóstico correto do agente implicado na reação e proceder adequadamente, sem atrasos desnecessários nos tratamentos quimioterápicos programados.

Palavras-chave: Levofolinato de cálcio; Hipersensibilidade; Reação; Quimioterapia.

Introduction

The association of calcium-levofolinate with 5-fluorouracil (5-FU) represents a gold standard in the treatment of many cancers, because enhances the cytotoxic effects of chemotherapy.¹

In this case, calcium-levofolinate is not used for the purpose of “rescue”; furthermore, it amplifies the effect of 5-FU by inhibiting thymidylate synthase.²

Any drug can potentially trigger a hypersensitivity reaction (HSR). Reactions to cancer drugs, particularly chemotherapy agents and monoclonal antibodies, are common.^{3,4,5}

Of all the chemotherapy agents that more frequently cause HSR, approximately 12-19% of the reactions are associated with platins (carboplatin, oxaliplatin and, less often, cisplatin) and 5-45% with taxanes, namely paclitaxel and docetaxel.^{5,6} In oncology calcium-levofolinate has been rarely involved in adverse allergic reactions.⁷

The frequency of allergic reactions to calcium levofolinate is unknown and anaphylactic reactions are described as very rare.⁷

Clinical Case

The authors present the case of a 43-year-old male, without significant past medical history, which had a recent diagnosis of gastric adenocarcinoma Stage IIIC, pT3 N3b M0. He had been submitted to subtotal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction after a gastric antrum stenosis and gastrointestinal stasis syndrome. Due to lymph nodes involvement, the patient was selected to adjuvant chemotherapy with calcium-levofolinate 200mg/m², intravenous (IV) Infusion with 250ml Glucose 5% over 2 hours concurrent with oxaliplatin, oxaliplatin 85 mg/m², 5-fluorouracil 2600 mg/m² via infusor device with 0.9% sodium chloride over 24 hours IV Infusion and docetaxel 50mg/m² IV Infusion with 250ml Sodium Chloride 0.9% over 1 hour (FLOT).

In the first cycle of chemotherapy, it was administered a perfusion of both calcium-levofolinate and oxaliplatin. One hour after starting the treatment (about half the dose) he developed generalized cutaneous erythema (face, upper body and hands), non-pruriginous, without any other signs or symptoms.

The perfusion was interrupted and the patient was treated with hydrocortisone (200 mg, IV) and clemastine (2 mg, IV), showing complete remission of the erythema after an hour and being able to complete de cycle of chemotherapy without further problems.

Before the second cycle, considering the allergic reaction described previously, pre-medication with intravenous clemastine was administered and the patient was able to complete the cycle of chemotherapy without developing erythema or other signs of allergy.

The same procedure was applied before the third cycle. However, minutes after starting the perfusion of levofolinate and oxaliplatin, the patient developed generalized cutaneous erythema, without any other signs or symptoms associated. After stopping the perfusion and immediate bolus of hydrocortisone (200 mg, IV) and clemastine (2 mg, IV), complete remission was achieved in a few minutes. Then, an attempt was taken to complete the cycle, administering only calcium-levofolinate, which triggered again a cutaneous reaction with generalized cutaneous erythema as previously described.

Following this episode, the patient was referred to outpatient allergy consultation. To determine what caused the allergic reaction, skin prick tests with calcium-levofolinate 10 mg/ml were performed with negative results, as were intradermic tests with progressive dosage increase, starting with 1/100, then 1/10 and finally 1/1 (**Table 1**).

Table 1. Results of skin prick tests and intradermal tests

	Prick tests (mm)	Intradermic tests (mm)		
		1/100	1/10	1/1
Dilution	1/1	1/100	1/10	1/1
Saline	0	0	-	-
Histamine	6	-	-	-
Calcium levofolinate (10 mg/ml)	0	0	0	0

Considering that the selected chemotherapy is the first line treatment for this patient, finding the potential allergen was of extreme importance, which was the reason why it was decided to proceed to the provocation test with the suspected drugs.

First, it was administered oxaliplatin, which he completed uneventfully, initially with the infusion rate reduced to half of the recommended (70 ml/h) and then increased to double (140 ml/h). Then, perfusion with calcium levofolinate was started and after 20 min (Cumulative Dose ~ 30mg) the patient developed itchy rash on the face, neck and hands, and reported dizziness and nausea, without showing any other signs or symptoms. Following this episode, he was put on perfusion of clemastine and methylprednisolone with complete resolution of the clinical picture.

Tryptase was dosed two hours after the reaction with the result of 8.23 ng/mL (normal value <11,4 ng/mL).

It was considered a positive provocation test for calcium levofolinate, so the patient started a new therapeutic regimen with oxaliplatin and capecitabine, with no record of complications to date.

Discussion/Conclusion

After reviewing the literature, there are only a few previously described cases of an immediate hypersensitivity reaction to calcium levofolinate. These reactions most often occur with platinum and taxanes.⁹

The concentrations used in the skin tests are not standardized so the authors chose to do the prick test with the pure stratum 10 mg/ml and intradermal test with increasing dilutions in order to assess the possible local irritability, using the following concentrations: 1/100, 1/10 and then 1/1.

Evidence of drug provocation, considered the gold standard in the diagnosis of hypersensitivity^{9,10} allowed to clarify the diagnosis and to establish alternative therapy in a short time, so that the main objective was not delayed – finishing the adjuvant treatment with chemotherapy.

Clinicians should be aware of hypersensitivity reaction with calcium-levofolinate, especially when is administered concomitantly with oxaliplatin, despite its lower risk to cause hypersensitivity reactions.¹⁰ Furthermore, the similar signs and symptoms associated to hypersensitivity reactions to each agent, highlight the importance of having a specialised allergist team to make a prompt diagnosis of the causative agent in order to prevent patient harm and proceed properly without unnecessary delays in the scheduled chemotherapy treatments.¹⁰

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

IF: acquisition, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, critical review and final approval.

LC: critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contri-

bution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

- Ratti M, Hahne JC, Toppo L, Castelli E, Petrelli F, Passalacqua R, Barni S, Tomasello G, Ghidini M. Major innovations and clinical applications of disodium-levofolinate: a review of available preclinical and clinical data. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Jun 4;11:1758835919853954. doi: 10.1177/1758835919853954.
- Correale P, Botta C, Ciliberto D, Pastina P, Ingargiola R, Zappavigna S, Tassone P, Pirtoli L, Caraglia M, Tagliaferri P. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. *Immunotherapy*. 2016 Nov;8(11):1281-1292. doi: 10.2217/imt-2016-0089.
- Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S548-59. doi: 10.1067/mai.2003.93.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601-9. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-601.
- Caiado J, Rodrigues T, Pedro E, Costa L, Pereira Barbosa M. Drug desensitisation in oncology: The experience of an Immunoallergy Department. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17 (1): 57 - 74
- Benchahal M, Yahouchy-Chouillard E, Fouere S, Fingerhut A. Anaphylactic shock secondary to intravenous administration of folinic acid: a first report. *Ann Oncol*. 2002 Mar;13(3):480-1. doi: 10.1093/annonc/mdf023.
- Palma-Carlos S., Carvalho S., Almeida T. Drug hypersensitivity reactions in an outpatients' hospital: safety of drug provocation tests. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15 (6): 485 - 497
- Ureña-Tavera A, Zamora-Verduga M, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, Berges-Gimeno MP, Alvarez-Cuesta E. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):1066-1067. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.045.
- Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 4;18(7):1437. doi: 10.3390/ijms18071437.
- Florit-Sureda M, Conde-Estévez D, Vidal J, Montagut C. Hypersensitivity reaction caused by folinic acid administration: a case report and literature review. *J Chemother*. 2016 Dec;28(6):500-505. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000048.

Imagens em Oncologia

Autores:

Susana Sarandão¹, Mavilde Arantes², Fausto Sousa¹

Afiliação:

- ¹ Department of External Radiotherapy. Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE. Porto. Portugal.
- ² Division of Neuroradiology, Department of Radiology. Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE. Porto. Portugal.

ORCID:

Susana Sarandão – 0000-0003-0282-4663

Autor para correspondência:

Susana Maria Sarandão de Sousa
 Rua Dr. António Bernardino Almeida
 4200-072 Porto, Portugal
 susana.sarandao.sousa@ipoportor.min-saude.pt

Recebido/Received: 2021-09-05

Aceite/Accepted: 2022-10-14

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Diffuse osteolytic metastases of prostate adenocarcinoma

Metastização osteolítica difusa de adenocarcinoma da próstata

Keywords: Metastases; Osteolytic; Prostate Cancer; Computed tomography; Magnetic Resonance Imaging.

Palavras-chave: Metástases; Osteolítico; Cancro da Próstata; Tomografia Computorizada; Ressonância Magnética.

A 52-year-old man presented with a 2-month history of low back pain. Computed tomography (CT) of thoracolumbar spine showed diffuse osteolytic bone metastases (**Fig. 1**). Physical examination revealed a digital rectal exam compatible with frozen pelvis. His prostate-specific antigen

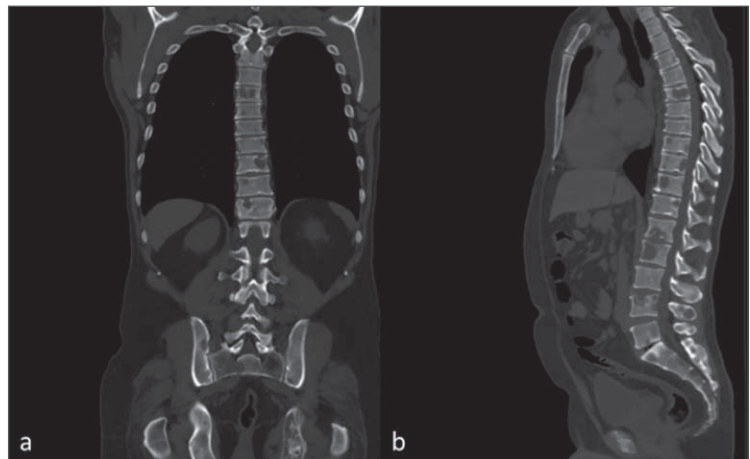


Figure 1. CT showing multiple osteolytic bone metastases in a patient with prostate adenocarcinoma. (a) Coronal and (b) sagittal planes. (white arrows)

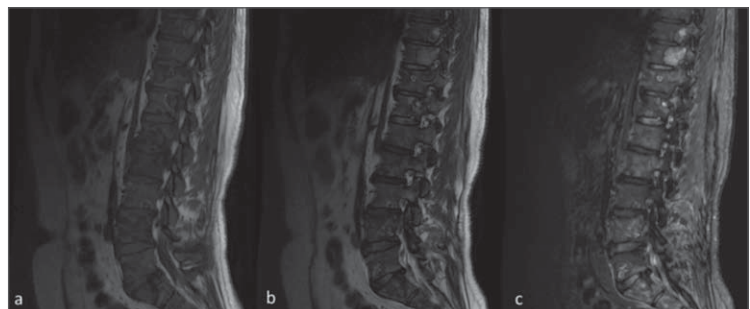


Figure 2. Sagittal T1-weighted (a), T2-weighted (b) and STIR (c) MRI displaying osteolytic bone metastases of a prostate adenocarcinoma.

(PSA) was 4935 ng/ml. A prostate biopsy was done and the subsequent histology confirmed an adenocarcinoma Gleason 8 (4+4). He underwent spine magnetic resonance imaging (MRI) which confirmed diffuse osteolytic bone metastases (**Fig. 2**). The patient was initiated on hormone therapy and systemic chemotherapy, as well as palliative radiation therapy for bone pain relief.

Prostate cancer commonly metastasizes to bone, and the metastases are typically radiologically osteoblastic.¹ Presentation with diffuse osteolytic bone metastases is rare and only a few case reports exist in the medical literature.²⁻⁴ Prostate cancer should be contemplated in the differential diagnosis when evaluating male patients with osteolytic bone lesions.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

SS: collection, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, critical review and final approval.

FS and MA: critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação

obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA*. 2017; 317(24):2532-42.
2. Segamwenge IL, Mgori NK, Abdallahyussuf S, et al. Cancer of the prostate presenting with diffuse osteolytic metastatic bone lesions: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6:425.
3. Rajendiran G, Green L, Chhabra G. A rare presentation of prostate cancer with diffuse osteolytic metastases and PSA of 7242 ng/ml. *Int J Case Rep Image*. 2011; 2(9):16-20.
4. Migita T, Maeda K, Ogata N. A case of prostate cancer associated with osteolytic bone metastases. *Hinyokika Kyo*. 1999; 45(5):371-374.

Imagens em Oncologia

Autores:

📧 Fátima Costa¹, 📧 Magda Silva²

Afilição:

1. Interna de Formação Específica de Medicina Interna no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.
2. Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

ORCID:

Fátima Costa – 0000-0002-8276-3874

Magda Silva – 0000-0002-8502-1083

Autor para correspondência:

Fátima Costa
Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE
Avenida do Hospital Padre Américo, n.º 210, 4564-007 Guilhufe – Penafiel, Portugal
catarina-gc@hotmail.com

Recebido/Received: 2022-04-27

Aceite/Accepted: 2022-10-14

Published/Publicado: 2022-11-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Subcutaneous nodules: a rare form of metastasis from Gastric Adenocarcinoma

Nódulos subcutâneos: uma metastização rara de Adenocarcinoma Gástrico

Sixty-eight-year-old man with gastric adenocarcinoma, diagnosed in November 2019, having undergone roux-en-y radical gastrectomy. Postoperative staging pT1bN2M0. Chemotherapy was administered with curative intent until July 2020, when a computer tomography showed metachronous liver, lymph node, peritoneal and bone metastasis. Due to uncontrolled symptoms, the patient was referred to palliative care team. In September 2021, he was admitted to the Emergency Room due to worsening of his general condition, prostration, refusal to eat, fever and dyspnea. The patient was in agony and had several hard and fixed subcutaneous nodules throughout the trunk. Performance status ECOG 4. Thus, disease progression with subcutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma and a situation of the last hours/days of life was assumed. End of life care was provided, and the patient died comfortably.



Figure 1. Metástases cutâneas dispersas pelo tórax

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

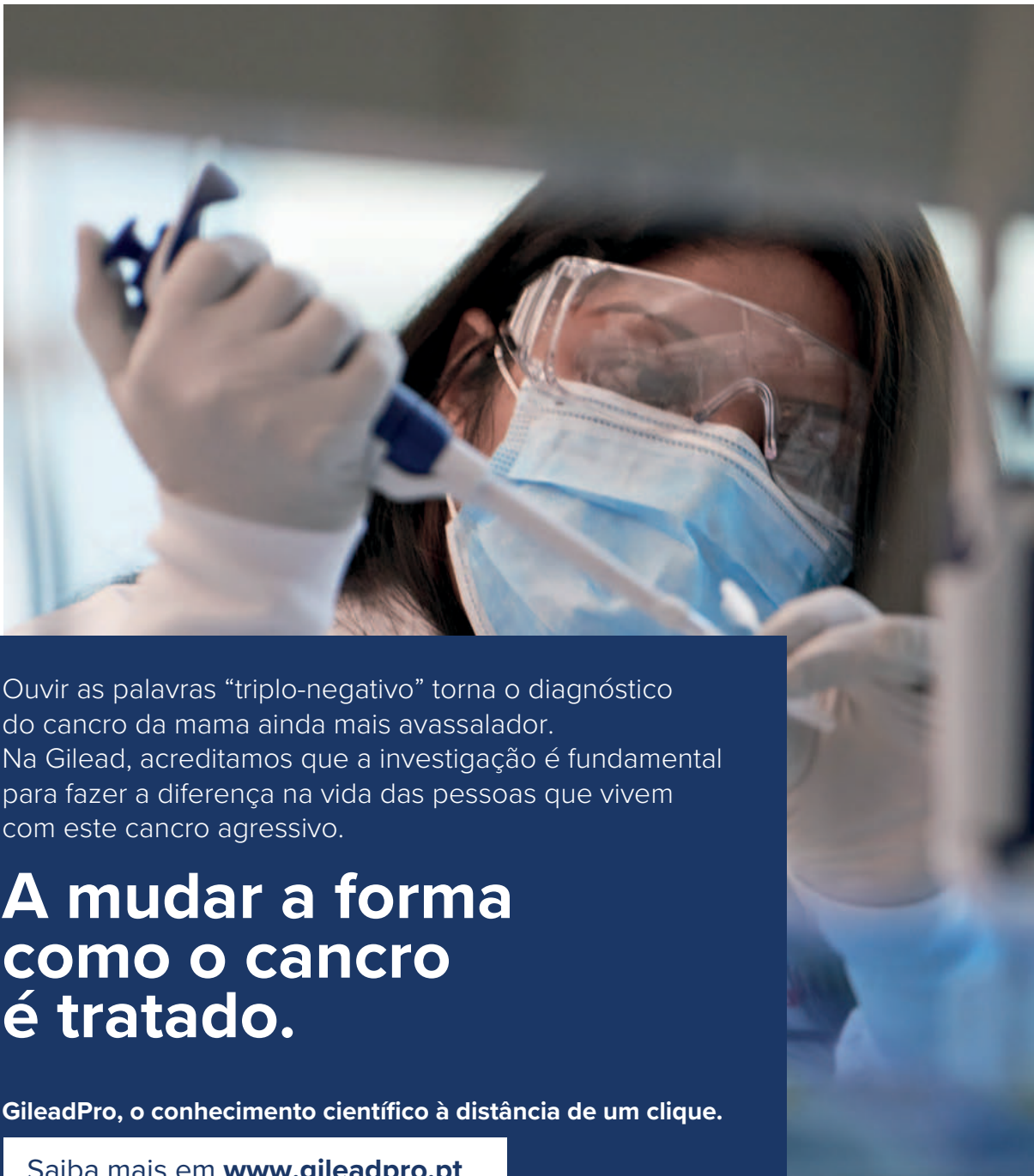
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Reference / Referência

- ¹. Namikawa T, Munekage E, Munekage M, Maeda H, Yatabe T, Kitagawa H, Kobayashi M, Hanazaki K. Subcutaneous metastasis arising from gastric cancer: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017 Apr;6(4):515-516. doi: 10.3892/mco.2017.1175. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28413658; PMCID: PMC5374947.



Ouvir as palavras “triplo-negativo” torna o diagnóstico do cancro da mama ainda mais avassalador. Na Gilead, acreditamos que a investigação é fundamental para fazer a diferença na vida das pessoas que vivem com este cancro agressivo.

A mudar a forma como o cancro é tratado.

GileadPro, o conhecimento científico à distância de um clique.

Saiba mais em www.gileadpro.pt

Gilead Sciences, Lda.

Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha, nº 1 - 8ª A e B
1050-094 Lisboa – Portugal | Tel.: 21 792 87 90

Data de Preparação: Abril 2022 | PT-COR-0035



GILEAD

Creating Possible

