

VOLUME 6 | NÚMERO 2 | ABR-JUN 2023

REVISTA PORTUGUESA DE

Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS:

- Avaliação da Qualidade de Vida do Doente Oncológico: A perspetiva dos Profissionais de Saúde
- 19º Congresso Nacional de Oncologia
- Artigos de revisão sistemática
- Artigo de revisão narrativa
- Artigo original
- Casos clínicos

Índice

Editorial	3
Cláudia Caeiro, Ana Catarina Fernandes	
Conselho editorial	4
■ Avaliação da Qualidade de Vida do Doente Oncológico: A perspetiva dos Profissionais de Saúde Grupo de Trabalho da Sociedade Portuguesa de Oncologia sobre Qualidade de Vida do Doente Oncológico	5
19º Congresso Nacional de Oncologia	
■ Impacto do rácio neutrófilos-linfócitos na sobrevivência dos doentes com glioma de alto grau Catarina Almeida, Ana Valente, Marta Freitas, Mariana Costa, Carina Teixeira, Marina Gonçalves, Andreia Costa, Ana Fernandes, Cláudia Caeiro, Miguel Barbosa	11
■ Critérios GLIM de desnutrição e resposta à quimiorradioterapia concomitante nos doentes com carcinoma espinho-celular da cabeça e pescoço – avaliação preliminar Cecília Caramujo, Carolina Bento, Rita Santos, Inês F. Gomes, Teresa Fraga, Rita Félix Soares, Margarida Teixeira, Gabriela Sousa	16
■ Inibidores Tirosina Cinase no Cancro do Pulmão Não Pequenas Células metastizado EGFR mutado Inês F. Gomes, Teresa Fraga, Cecília Caramujo, Rita Félix, Isabel Domingues, Emanuel Jesus, Gabriela Sousa	22
■ Tumores neuroendócrinos tratados com análogos da somatostatina em esquema de dose-densidade: experiência de um centro oncológico português Carolina Pereira, Sara Magno, Isabel Claro, Valeriano Leite, Margarida Brito, António Moreira	28
■ Impacto Económico da Dose Fixa de Nivolumab e Pembrolizumab numa Instituição Oncológica Vera Pires, Maria Teixeira, João Gonçalves, Rute Varela	31
■ Cemiplimab no tratamento do carcinoma pavimento-celular cutâneo avançado: experiência de um centro oncológico português Carolina Pereira, Sara Cabral, Sofia Carola, Patrícia Pereira, Hugo Nunes, Emanuel Gouveia	41
■ Radioterapia adjuvante no tratamento de meduloblastoma: a propósito de um caso clínico Sara Simões, Sofia Ramos, Marina Amorim, Cármen Calçada, Paulo Costa	47
■ Uso da cetamina oral no ambulatório na dor neuropática oncológica refratária: um caso clínico Celeste Gonçalves, Natália Loureiro, Ana Silva	51
Artigos de revisão sistemática	
■ Locally advanced/metastatic gastric cancer: Real-world data on first-line treatment with platin-based doublets Helena Luna Pais, André Mansinho, Teresa Raquel Pacheco, Patrícia Miguel Semedo, Soraia Lobo-Martins, Raquel Lopes-Brás, Cecília Melo Alvim, Rita Paiva, Sara Dâmaso, Inês Pinho, Leonor Matos, Leonor Fernandes, Gonçalo Fernandes, Francisco Branco, Luís Costa, Leonor Ribeiro	55
■ Real-world data of ribociclib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. A pharmaceutical analysis for therapeutic optimization. Daniela Brandão, Ana Magalhães Ferreira	62
■ Clinical features and management strategies for primary bone sarcomas: experience of a Portuguese Sarcoma Center Joaquim Soares do Brito, Miguel Esperança Martins, Rodrigo Goes, André Spranger, Paulo Almeida, Isabel Fernandes, José Portela	68
Artigo de revisão narrativa	
■ A narrative review in why breast cancer is diagnosed later in obese women Carla Luís, Rute Fernandes, Deolinda Pereira, Rúben Fernandes, Raquel Soares	76
Artigo original	
■ Short hydration regimen in cisplatin-based chemotherapy and nephrotoxicity: protocol of a prospective study Ana Raquel Teixeira, Diana Mata, Maria Cassiano Neves, Hugo Ferreira, Ana Paiva, Maria João Pelayo, Jéssica Rocha Rodrigues, Mária Rafael, Maria Joaquina Maurícioa	82
Casos clínicos	
■ Corticosteroids in palliative care: about a clinical case Ângela Fernandes, Paulo Reis-Pina	87
■ Sigmoid endometriosis dressed up like adenocarcinoma with lymphatic invasion Ana Ribeiro, Hélder Ferreira, Diogo Carvalho Sá	90
■ Interstitial Pneumonitis Induced by Paclitaxel in Breast Cancer Treatment: a Case Report Rui Ribeiro, Rita Pinho, Diana Ferrão, Jorge Almeida, Margarida Silva	94
■ Malignant Hypercalcaemia... or maybe not: A Case Report Carolina Branco, Ana Paula Vilas	98

ISSN 2182-8067

Direção

Presidente: Prof. Dr. Miguel Abreu, IPO Porto
Presidente-eleito: Prof. Dr. J. L. Passos Coelho
Secretário: Dra. Cláudia Caeiro, Hospital de Braga
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: direcao@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, através do seu conselho editorial, assumiu o compromisso de manter a missão de divulgar e apoiar a actividade científica desenvolvida na área da Oncologia em Portugal, com contributo de todos aqueles que procuram o avanço e conhecimento neste campo desafiante e em constante evolução.

Neste espírito, divulgamos os resultados de um questionário aplicado aos profissionais de saúde e desenvolvido pelo Grupo da Qualidade de Vida da SPO, que traça um retrato da avaliação da qualidade de vida do doente oncológico, na prática clínica, em várias instituições nacionais que, se espera, reflectam a realidade do país.

Parte deste número é preenchida com o contributo daqueles que aceitaram o desafio de publicar os trabalhos, cuja qualidade e excelência motivaram a atribuição de prémio no 19º Congresso Nacional, que decorreu entre os dias 16 e 18 de novembro de 2022.

Queremos que este seja um projecto de todos os que trabalham em Oncologia, com quem esperamos colaborar em números futuros da Revista, dando a conhecer as iniciativas e organizações com actividade nesta área, bem como permitir a divulgação da investigação nacional.

Dra. Cláudia Caeiro
Editora-Chefe

Dra. Ana Catarina Fernandes
Editora-Adjunta

Conselho editorial



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

Conselho Editorial

Editor-chefe

Cláudia Caeiro

Editor Adjunto

Catarina Fernandes

Editores

Alicia Guadalupe

Amanda Nobre

Andreia Capela

Carolina Carvalho

Cristina Sarmiento

Filipa Silva

Isabel Domingues

Isabel Sousa

Marta Almeida

Renato Cunha

Susana Sousa

Tiago Ramos

Artigo
originalAvaliação da Qualidade de Vida
do Doente Oncológico:
A perspetiva dos Profissionais
de Saúde*Assessment of the quality of life in cancer patients:
The healthcare professionals' perspective***Autores:**

Grupo de Trabalho da Sociedade Portuguesa de Oncologia sobre Qualidade de Vida do Doente Oncológico: Joana Godinho¹, Luísa Rolim², Ana Daniela Marques³, Cristina Oliveira⁴, Gonçalo Nogueira da Costa⁵, João Rato⁶, Sérgio Xavier Azevedo⁷, Sofia Viamonte⁸, Maria Joaquina Maurício⁴

Afiliação:

- ¹ Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
- ² Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
- ³ Hospital de Braga
- ⁴ Instituto Português de Oncologia do Porto
- ⁵ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
- ⁶ Hospital da Luz de Setúbal
- ⁷ Centro Hospitalar Universitário de Santo António
- ⁸ Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho

ORCID:

Gonçalo Nogueira da Costa - 0000-0002-1127-052X

Autor para correspondência:

Gonçalo Nogueira da Costa
Av. Prof. Egas Moniz MB,
1649-028 Lisboa, Portugal
g.nogueiradacosta@gmail.com

Recebido/Received: 2023-05-13

Aceite/Accepted: 2023-06-26

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Resumo

Introdução: O impacto do cancro e seu tratamento nos diferentes aspetos da vida da pessoa doente, pode comprometer o sucesso do tratamento e a qualidade de vida (QoL) do doente.

Objetivos: Caracterizar a realidade dos hospitais portugueses, relativamente à avaliação da QoL do doente oncológico. Identificar pontos fracos e oportunidades de intervenção.

Material e Métodos: Foi efetuada uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) por cada elemento da equipa, relativa ao hospital onde trabalha. Os dados individuais obtidos foram compilados numa única matriz SWOT. O grupo de trabalho elaborou um inquérito dirigido a profissionais de saúde da área da Oncologia, de preenchimento *on-line*, com 7 questões de resposta múltipla. Este foi divulgado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia entre 02/01/2023 e 02/03/2023.

Resultados: Esta análise SWOT revelou uma baixa compreensão do tema e das ferramentas específicas, várias ameaças para a concretização de projetos e uma janela de oportunidades passíveis de desenvolvimento.

Responderam 143 profissionais de saúde, 53,8% entre os 30-40 anos; 54,5% eram de hospitais públicos e 28,7% de privados. Os fatores considerados de maior impacto para QoL dos doentes foram: 1) autonomia para as atividades diárias (82,5%); 2) sintomas da doença e das toxicidades do tratamento (76,9%), e 3) o impacto emocional da doença oncológica (58%). Dos participantes, 59,4% avalia QoL, mas 95,8% fá-lo de uma forma não protocolada. A falta de recursos humanos para aplicação de questionários e a baixa literacia dos doentes foram apontadas em 40%. Dos inquiridos, 70% considera essencial a avaliação da QoL, antes, durante e após o tratamento, 20% desconhece questionários de QoL, 78% considera necessária a criação de uma equipa dedicada à área e 81,1% acredita que este projeto poderá trazer cuidados personalizados aos doentes.

Discussão: Os profissionais de saúde estão motivados para uma avaliação da QoL dos seus doentes. A falta de informação sobre o tópico e a baixa literacia dos doentes parecem ser os maiores obstáculos neste processo. Porém, esta pode ser uma oportunidade de intervenção dos grupos profissionais na sensibilização para o tema e para uma melhor avaliação da QoL do doente, servindo de mote à reorganização de serviços e oportunidades de crescimento.

Palavras-chave: Qualidade de vida; doente oncológico; profissionais de saúde; hospitais portugueses.

Abstract

Introduction: *The impact of cancer and its treatment on different aspects of the patient's life can compromise the success of the treatment and the patient's quality of life (QoL).*

Objectives: *To characterize the reality of Portuguese hospitals, regarding the assessment of QoL in cancer patients. Identify weaknesses and intervention opportunities.*

Material and methods: *A SWOT (Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats) analysis was performed by each team member, characterizing the respective hospital of origin. Individual data obtained was then compiled into a single SWOT matrix. Furthermore, an online survey was carried out among Oncology health professionals with 7 multiple-response questions. The survey was made available for completion by the Portuguese Oncology Society between 02/01/2023 and 02/03/2023.*

Results: *This SWOT analysis revealed a low understanding on this topic and its specific tools. Several threats related to implementation of projects were identified and a window of opportunities that could be developed was suggested.*

One hundred and forty-three health professionals replied, 53.8% between 30-40 years old; 54.5% worked in public hospitals and 28.7% in private hospitals. The factors identified with greatest impact on patients' QoL were: 1) autonomy on daily activities (82.5%), 2) disease related symptoms and treatment toxicities (76.9%), and 3) emotional impact of the oncological disease (58%). Of all the participants, 59.4% evaluate patients' QoL, however 95.8% do not document it. Lack of human resources responsible for the application of questionnaires and patients' illiteracy were mentioned by 40% of the participants. About 70% considered QoL assessment essential before, during and after treatment, 20% were unaware of QoL questionnaires, 78% considered necessary to create a dedicated team, and 81.1% believed that this project could bring personalized care to patients.

Discussion: *Health professionals are motivated to assess oncological patients' QoL. Lack of information about the topic and patients' literacy seem to be the biggest obstacle in this process. However, this may be an opportunity for professional groups to raise awareness for the theme and to better assess patients' QoL, serving as a motto for the reorganization of departments and to dedicate more emphasis on this matter.*

Key-words: *Quality of life; cancer patient; health professionals; Portuguese hospitals.*

Introdução

O conhecimento do impacto do cancro e seu tratamento, nos diferentes aspetos da vida da pessoa doente, é fundamental para o sucesso do tratamento e para a melhoria da qualidade de vida (QoL) do doente oncológico.

A progressiva melhoria da abordagem terapêutica, aliada a melhores cuidados de suporte, tem proporcionado um maior

benefício clínico, traduzido em aumento da sobrevivência dos doentes, por vezes contrabalançada pela emergência de efeitos adversos indesejáveis e limitativos de uma qualidade de vida plena.

O conceito de QoL é vasto e subjetivo, e é determinado por vários fatores, que vão para além dos aspetos relacionados com a doença e seu tratamento, incluindo a dimensão física, funcional, emocional, familiar, social e espiritual.

A avaliação contínua da QoL do doente oncológico é essencial para prestar melhores cuidados de saúde e deveria ser um processo automático e paralelo, na dinâmica de abordagem do doente. Numa ótica de avaliação integrada, a perspetiva do doente confere um valor real pela experiência vivida, sendo fundamental para a análise dos resultados obtidos. Este aspeto reforça a importância de uma orientação dos cuidados de saúde de um modo personalizado, centrado no doente, influenciando ativamente a relação e a comunicação médico-doente. Existem várias escalas para avaliação da QoL validadas para portugueses. Entre as mais conhecidas e difundidas estão as da EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), como o QLQ-C30¹ e também os questionários específicos de órgão.

O questionário EQ-5D² é também amplamente conhecido, mas não direcionado para o cancro.

Assim sendo, a implementação de metodologia capaz de avaliar o estado de saúde descrito diretamente pelo próprio doente, através de PROMs (Patient-reported outcome measures), é essencial para uma avaliação adequada dos resultados. Por outro lado, as Patient-reported experience measures (PREMs), relativas a questionários de avaliação da experiência e satisfação com os cuidados de saúde recebidos, complementam a realidade. No seu conjunto, PROMs e PREMs contribuem para avaliações clínicas mais eficazes, profissionais de saúde mais bem informados e doentes mais capacitados para analisar opções e tomar decisões.

Neste sentido, foi constituído pela Direção da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) um grupo de trabalho que pretende abordar o tema *Qualidade de Vida no Doente Oncológico*. Este grupo é constituído por nove médicos portugueses, que se dedicam ao cuidado de doentes oncológicos, com especialidades que incluem a Oncologia Médica, a Radioncologia e a Medicina Física e de Reabilitação e que trabalham em hospitais públicos e/ou privados do país (Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital de Braga, Instituto Português de Oncologia do Porto, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital da Luz de Setúbal).

Objetivos

1. Caracterizar a realidade dos hospitais portugueses, relativamente à avaliação da QoL do doente oncológico.

2. Identificar problemas e dificuldades, assim como oportunidades de investigação e desenvolvimento, que possam ser propostas e promovidas pela SPO ou outras entidades.

Material e Métodos

Numa primeira fase, foi efetuada uma análise *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*) por cada elemento da equipa, relativamente ao hospital a que pertence. Os dados obtidos em cada análise individual foram uniformizados e compilados numa única matriz *SWOT*.

Posteriormente, foi elaborado pela equipa e aplicado um inquérito a profissionais de saúde da área da Oncologia, de preenchimento *on-line*, constituído por 7 questões de resposta múltipla simples, imediata e voluntária (**Anexo 1**). Este inquérito foi enviado por email aos membros e esteve disponível para preenchimento entre 02/01/2023 até 02/03/2023. As respostas eram anónimas e confidenciais.

Resultados

Análise SWOT da realidade hospitalar no âmbito da avaliação da QoL do doente oncológico

As avaliações *SWOT* efetuadas por cada um dos nove elementos do grupo de trabalho, tendo em conta a realidade do seu hospital relativamente à questão formulada, foram analisadas e compiladas numa matriz única, com quatro quadrantes, representativos de quatro categorias: Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (**Tabela 1**).

Avaliação da abordagem da qualidade de vida do doente oncológico

Responderam ao inquérito 143 profissionais de saúde. Destes, 126 eram médicos (88,1%), na sua maioria especialistas em Oncologia Médica, e os restantes, pertencentes às várias classes profissionais envolvidas na prestação de cuidados ao doente oncológico (enfermeiros (n=14), nutricionistas (n=1); farmacêuticos (n=1), psicólogos (n=1)).

A faixa etária com maior representatividade foi a dos 30-40 anos, correspondendo a 53,8% do total. Quanto ao local de trabalho, 54,5% dos profissionais exerciam a sua função em hospitais gerais públicos (n=78), 28,7% em hospitais privados (n=41) e 16,8% em hospitais oncológicos (n=24).

Na amostra analisada, os 3 fatores considerados pelos profissionais com mais impacto na QoL foram: (1) autonomia para as atividades diárias, básicas e instrumentadas (82,5%), (2) sintomas da doença e toxicidades do tratamento (76,9%) e o impacto emocional (*coping* com a situação oncológica/sono reparador/humor) (58%) (**Gráfico 1**).

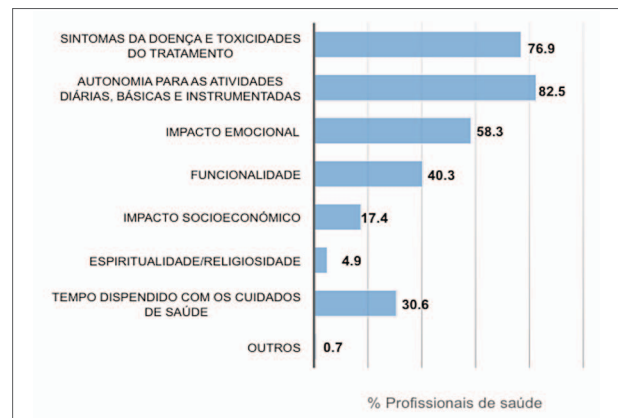


Gráfico 1. Fatores considerados de maior contributo para a QoL do doente oncológico.

Tabela 1. Análise SWOT da realidade hospitalar na avaliação da QoL do doente oncológico.

S – “Strengths” – Forças	W – “Weaknesses” – Fraquezas
Equipa integrando elementos de Hospitais Distritais e Centrais; Equipa com elementos ativos em projetos de avaliação de qualidade de vida; Equipa motivada para desenvolver novos projetos; Experiência na avaliação clínica e psicológica de doentes em tratamento ativo; Apoio da SPO.	Má compreensão dos doentes acerca desta avaliação; Dificuldades dos doentes no preenchimento do inquérito; Pouco interesse dos médicos nesta avaliação; Inexistência de uma equipa de trabalho dedicada à avaliação e investigação da QoL do doente oncológico; Falta de apoio/meios por parte do serviço de informática que facilitem recolha e análise de dados; Dispersão geográfica com dificuldades no acesso; Heterogeneidade de condições de aplicabilidade de inquéritos de QoL.
O – “Opportunities” – Oportunidades	T – “Threats” – Ameaças
Proporcionar aos doentes melhoria do seu bem-estar e otimização de cuidados; Reorganizar a atividade médica centrada no doente; Potencial para criar um gestor do doente; Sensibilizar os doentes para a importância desta avaliação e potencial benefício; Consciencializar determinados grupos de profissionais de saúde acerca da importância da QoL (ex. secretariado, assistentes operacionais); Desenvolvimento de PROMs; Aprendizagem da equipa.	Ausência de medidas concretas para resolver os fatores que geram compromisso da QoL do doente; Baixa literacia dos doentes – dificuldades de compreensão e preenchimento de inquéritos; Foco centrado nos resultados (sobrevivência, resposta) e custo dos tratamentos por parte de quem gere e de quem autoriza os tratamentos; Ausência de apoio de informática; processos de autorização de estudos/trabalhos extremamente burocratizados e lentos; Ausência de tempo dos profissionais de saúde para aplicar e analisar questionários de QoL e desenvolvimento do projeto; Falta de motivação dos profissionais para este tipo de avaliação.

Anexo 1. Questionário de avaliação da abordagem da qualidade de vida do doente oncológico.	
A	
1) Profissão: <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Outra 2) Especialidade (caso tenha selecionado a opção Médico): <hr/> 3) Idade: <input type="checkbox"/> 20-30 <input type="checkbox"/> 30-40 <input type="checkbox"/> 40-50 <input type="checkbox"/> 50-60 <input type="checkbox"/> 60-70	8) Quais os <u>3 principais obstáculos</u> que identifica para não avaliar sistematicamente a QoL dos seus doentes? <input type="checkbox"/> Indisponibilidade de tempo <input type="checkbox"/> Dificuldade em abordar alguns temas relativos à QoL <input type="checkbox"/> Desconhecimento de questionários disponíveis <input type="checkbox"/> Dificuldade do doente no preenchimento dos questionários <input type="checkbox"/> Falta de recursos humanos para aplicação dos questionários e tratamento dos dados <input type="checkbox"/> Não receptividade/não adesão por parte dos doentes <input type="checkbox"/> Outros
4) Local de Trabalho: <input type="checkbox"/> Hospital Oncológico <input type="checkbox"/> Hospital Geral (Público) <input type="checkbox"/> Hospital Privado <input type="checkbox"/> Consulta Privada	9) Que condições considera essenciais para avaliar sistematicamente a QoL? <input type="checkbox"/> Aplicação informática <input type="checkbox"/> Questionário em papel <input type="checkbox"/> Preenchimento pelo doente em casa <input type="checkbox"/> Equipa de apoio <input type="checkbox"/> Outras
5) Aceitaria partilhar/disponibilizar um inquérito de QoL com os doentes que segue em consulta? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 5.1) Se, na pergunta anterior, assinalou a opção SIM, por favor indique o seu email: <hr/>	10) Quais os momentos/periodicidade que escolheria para esta avaliação? <input type="checkbox"/> Antes, durante e após o tratamento <input type="checkbox"/> Na progressão de doença <input type="checkbox"/> Periodicidade definida <input type="checkbox"/> Outros
6) Quais são os <u>3 fatores</u> que considera que contribuem mais para a qualidade de vida dos seus doentes oncológicos? <input type="checkbox"/> Sintomas da doença e toxicidades do tratamento <input type="checkbox"/> Autonomia para as atividades diárias, básicas e instrumentadas <input type="checkbox"/> Impacto emocional (<i>coping</i> com a situação oncológica/sono reparador/humor) <input type="checkbox"/> Funcionalidade (trabalho/tempo livre/social/exercício físico) <input type="checkbox"/> Impacto socioeconómico (suporte familiar/amigos/finanças) <input type="checkbox"/> Sexualidade <input type="checkbox"/> Espiritualidade/religiosidade <input type="checkbox"/> Tempo despendido com os cuidados de saúde (deslocações, tratamentos, exames, consultas, tempos de espera) <input type="checkbox"/> Outros	11) Que respostas do mundo real poderão decorrer deste projeto de investigação? <input type="checkbox"/> Associações de doentes <input type="checkbox"/> Outros projetos de investigação (e.g., estudos longitudinais) <input type="checkbox"/> Cuidados personalizados/consultas específicas <input type="checkbox"/> Formação aos profissionais de saúde <input type="checkbox"/> Outras
7) Avalia sistematicamente a QoL do seu doente? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO 7.1) Se sim, de que forma o faz? <input type="checkbox"/> Utilização de questionário validado (QLQ-Q30, FACT-G). <input type="checkbox"/> Questiona simplesmente o doente/avaliação não parametrizada. 7.2) Se selecionou a primeira opção e o instrumento utilizado é diferente dos descritos, por favor, indique qual utiliza: <hr/>	12) Se selecionou a opção "Outras", por favor, indique quais: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Mais de metade dos inquiridos (59,4%) avaliam sistematicamente a QoL. Contudo, a grande maioria (95,8%) avalia de forma não parametrizada, com questões abertas. A falta de recursos humanos para aplicação dos questionários e tratamento dos dados, bem como o tempo necessário para o fazer, foram os motivos mais frequentemente assinalados como obstáculos à avaliação sistemática da QoL (ambas com 81,1% de frequência de resposta). A questão da literacia dos doentes e consequente dificuldade no preenchimento dos questionários foi apontada por cerca de 40% dos profissionais, mas é de salientar também que 20% dos profissionais considerou ter desconhecimento acerca dos questionários disponíveis para avaliação da QoL.

Os profissionais consideraram, na sua maioria (cerca de 78%), que a criação de uma equipa de apoio especializada e dedicada à avaliação da QoL dos doentes era essencial para se poder proceder a uma avaliação sistemática da mesma. Duas respostas

menos frequentes, mas também relevantes, foram a criação de um sistema informático (44%), ou o incentivo do preenchimento do questionário pelo doente no domicílio (35%) de forma a conseguir atingir-se o objetivo.

A maioria dos profissionais (70%) considerou que a avaliação da QoL dos doentes deveria decorrer nos diferentes momentos da evolução da doença ("antes, durante e após o tratamento") e não apenas na progressão (momento preferido por apenas 17% dos profissionais), com uma periodicidade definida (40%).

A grande maioria dos profissionais que respondeu ao inquérito (81,1%), acredita que este projeto poderá trazer cuidados personalizados aos doentes, 65,7% acreditam que poderão ser feitas ações de formação dirigidas aos profissionais de saúde e 39,2% consideram que este trabalho poderá ser um ponto de partida para outras investigações.

Discussão

O apoio da SPO e a criação de um grupo centrado na avaliação e criação de projetos relacionados com a *QoL* do doente oncológico demonstram a importância desta temática e constituem, por si só, um desafio.

O diagnóstico interno, efetuado por cada um dos elementos do grupo de trabalho, procurou reconhecer os pontos fortes e os pontos fracos de cada instituição. Trata-se de um grupo de trabalho heterogéneo, com realidades distintas, de norte a sul do país, envolvendo hospitais regionais e hospitais centrais, tanto no contexto privado como no sistema público nacional. De salientar, que as regiões do interior e sul do país estão pouco representadas, o que poderá condicionar uma limitação do estudo.

Os resultados obtidos, à data da análise, devem ser conscientemente aplicados de forma a desenvolver um plano estratégico consistente ao longo do tempo, que vise potenciar os pontos fortes e melhorar os pontos fracos identificados. A grande oportunidade passará pelo desenvolvimento/implementação de medidas de avaliação de *QoL* de forma sistemática e generalizada, a todos os doentes oncológicos.

As principais fraquezas identificadas foram a falta de informação médica global sobre o tópico, associada à dificuldade na compreensão e adesão dos doentes à realização e preenchimento dos questionários.

Acreditamos que, na maior parte das realidades dos intervenientes, esta pode ser uma oportunidade de consciencialização dos vários grupos profissionais ligados à saúde, para dotarem as suas instituições de equipas dedicadas à *QoL* do doente oncológico e que possa servir de mote à reorganização de serviços e criação de oportunidades de crescimento.

Contudo, o excesso de burocracia e a falta de tempo dos clínicos poderão constituir dificuldades à realização deste projeto.

Os fatores apontados pelos participantes no estudo, como tendo mais impacto na *QoL*, vão de encontro aos dados publicados. A generalidade da evidência disponível relaciona-se com a perceção da *QoL* na ótica do doente, contudo, o problema na perspetiva do médico tem sido pouco abordado.

Hamann *et al*³ estudaram a perceção dos clínicos no que diz respeito às dificuldades inerentes ao tratamento do cancro do pulmão, aos cuidados prestados, à *QoL* e ao registo de sintomas. Comparativamente a outras neoplasias sólidas, os médicos perceberam os doentes com cancro do pulmão como mais difíceis de tratar, com pior qualidade de vida e mais sintomáticos. Os autores atribuem parte dos resultados a um viés de perceção decorrente do facto de se tratar de uma neoplasia agressiva.

Quando se trata de avaliar o impacto da doença oncológica na *QoL*, Lewandowska *et al*⁴ apontam para a influência da doença e do tratamento na deterioração da autonomia do doente e consequente diminuição da sua autoestima. Mais recentemente, Jalili e Shayan⁵ descreveram como os sintomas da doença e os efeitos secundários dos tratamentos podem afetar a *QoL*, o que, por seu lado, altera a perceção de saúde

física, emocional, social e espiritual dos doentes. Em geral, a ansiedade e o medo do cancro, as mudanças na perceção física e a perda de capacidade para executar autonomamente as atividades de vida diária têm um impacto significativo na *QoL*.

A literatura revela que existe pouca informação acerca das preferências e atitudes dos doentes, relativamente ao seu tratamento oncológico. Podem existir razões pessoais associadas à saúde, efeitos nos familiares e amigos e as consequências do tratamento em si mesmo. Numa análise realística, um ganho potencial de sobrevivência pode implicar toxicidades relacionadas com o tratamento (p.e., dor pós-cirurgia, náusea relacionada com a quimioterapia) ou sequelas permanentes (p.e., estoma, alteração da imagem corporal, dependência física). Adicionalmente, o compromisso nem sempre está diretamente relacionado com a saúde, mas, por exemplo, com o impacto financeiro e a consequente dependência de terceiros.⁶

A frequência de inquiridos que avaliam sistematicamente a *QoL* revela o reconhecimento da abordagem desta temática como um aspeto primordial na consulta de Oncologia. Contudo, as limitações decorrentes de diferentes aspetos da prática clínica diária limitam a avaliação sistemática e padronizada da *QoL*.

Alguns dos inquiridos estão ainda de acordo com a avaliação *SWOT* da equipa. Os colegas acreditam que esta iniciativa pode e deve ser um veículo de consciencialização das chefias para a necessidade de valorizar a qualidade em detrimento da quantidade, baseada numa medicina de valores e cuidados dedicados e individualizados ao doente.

A perceção de sobrecarga de trabalho dos profissionais envolvidos e a baixa literacia dos doentes, mas também dos profissionais de saúde, são aspetos limitadores e que poderão ser objeto de intervenção. Poder-se-á proporcionar formação aos profissionais de saúde relativamente à importância da *QoL* e métodos para a sua avaliação. A criação de sistemas informáticos e de equipas independentes, especializadas e dedicadas à avaliação da *QoL*, poderá ser um avanço para a prestação de cuidados. A sensibilização das hierarquias e entidades de saúde responsáveis para a implementação de estratégias que privilegiem a *QoL* dos doentes oncológicos poderá contribuir para a promoção de cuidados centrados no doente.

Gour e Chaudhary⁷ destacaram a dificuldade em avaliar objetivamente o parâmetro de *QoL*, apesar das diversas escalas de avaliação disponíveis. Reforçaram ainda a importância de uma boa *QoL* no aumento da esperança de vida dos doentes, o que mostra a centralidade do conceito na prevenção e tratamento do cancro, mas também a relevância e potencial impacto do trabalho deste grupo.

Conclusão

Os profissionais de saúde reconhecem a importância da avaliação da *QoL* do doente oncológico e identificam limitações e dificuldades na sua execução. Apesar disso, existe motivação para a implementação de estratégias que visem a sua aplicabi-

lidade na prática clínica, com potencial tradução na melhoria dos cuidados prestados.

As principais dificuldades, nesta avaliação, são consensualmente assinaladas, com destaque para o défice de recursos humanos dedicados a esta tarefa específica, a ausência de formação adequada sobre o tema e a baixa literacia dos doentes. Esta consciencialização deve constituir uma oportunidade para a concretização de intervenções dirigidas, sendo primordial a sensibilização de decisores hierárquicos, que promovam simultaneamente a formação e especialização de equipas, bem como o desenvolvimento de metodologias que incluam inovações tecnológicas.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Trabalho com cooperação equitativa de todos os autores. Cada autor foi, rotativamente responsável, pelo agendamento e orientação de cada reunião e a análise do inquérito e elaboração do texto foi igualmente dividida por cada autor. A discussão foi partilhada em cada reunião e à pessoa que fez a junção de todos os textos elaborados foi dado o lugar de 1ª autora, sendo os restantes por ordem alfabética.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Maria Joaquina Mauricio: Participação em Advisory Boards: Ipsen, Bayer, MSD e Bristol.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

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: Maria Joaquina Mauricio: Participation in Advisory Boards: Ipsen, Bayer, MSD and Bristol.

Financial 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.

Referências

1. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C. Validation Study of the Portuguese Version of the QLC-C30-V.3. *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2008;9(1):89–102. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/362/36290108>.
2. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port*. 2013;26(6):664–75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388252>.
3. Hammann HA, Lee J-W, Schiller JH, Horn L, Wagner LI, Chang T-S, Fisch MJ. Clinician Perceptions of Care Difficulty, Quality of Life, and Symptom Reports for Lung Cancer Patients: an Analysis from the Symptom Outcomes and Practice Patterns (SOAPP) Study. *Thorac Oncol*. 2013;8: 1474–1483. doi:10.1097/01.JTO.0000437501.83763.
4. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, Brudniak J. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):6938. doi:10.3390/ijerph17196938.
5. Jalili S, Shayan RG. A Comprehensive Evaluation of Health-Related Life Quality Assessment Through Head and Neck, Prostate, Breast, Lung, and Skin Cancer in Adults. *Front. Public Health*. 2022;10:789456. doi: 10.3389/fpubh.2022.789456.
6. Shresta A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psychooncology*. 2019 Jul;28(7):1367–1380. doi: 10.1002/pon.5054.
7. Gour N, Chaudhary M. The Quality of Life in Cancer Patients. Supportive and Palliative Care and Quality of Life in Oncology. 2023. doi: 10.5772/intechopen.105990.

Artigo de revisão sistemática

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

© Catarina Almeida¹, Ana Valente¹, Marta Freitas¹, Mariana Costa¹, Carina Teixeira¹, Marina Gonçalves¹, Andreia Costa¹, Ana Fernandes¹, Cláudia Caeiro¹, Miguel Barbosa¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

ORCID:

Catarina Almeida - 0000-0001-9857-8692
Ana Valente - 0000-0002-6075-7043
Marta Freitas - 0000-0003-0383-1419
Mariana Costa - 0000-0002-6235-1792
Carina Teixeira - 0000-0001-5035-9079
Marina Gonçalves - 0000-0002-5948-3604
Ana Fernandes - 0000-0002-0729-3200
Cláudia Caeiro - 0000-0002-1128-5166
Miguel Barbosa - 0000-0002-1968-9237

Autor para correspondência:

Catarina Lopes de Almeida
catarina1313@gmail.com

Prêmios e Apresentações prévias:

Apresentado sob a forma de comunicação oral no 19º Congresso Nacional de Oncologia, a 17/11/2022; prémio de melhor comunicação na área de Sistema Nervoso Central

Recebido/Received: 2023-01-27

Aceite/Accepted: 2023-04-17

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

Impacto do rácio neutrófilos-linfócitos na sobrevivência dos doentes com glioma de alto grau

Impact of Neutrophil-lymphocyte ratio in high grade glioma survival

Resumo

Introdução: O rácio neutrófilos-linfócitos (RNL) é um marcador de inflamação sistémica simples e de baixo custo, cujo valor prognóstico já foi estabelecido em algumas neoplasias. Nos gliomas de alto grau (GAG), valores mais elevados correlacionam-se com pior sobrevivência livre de progressão (SLP) e global (SG), embora seja controverso. O objetivo deste trabalho é avaliar o impacto prognóstico do RNL pré-operatório na SG e SLD nos GAG. **Métodos:** Análise retrospectiva de 180 doentes de um centro com GAG (157 glioblastomas e 23 astrocitomas) que iniciaram protocolo de Stupp entre 3/2016 e 3/2021 e que completaram pelo menos um ciclo de temozolomida. O RNL foi avaliado até 7 dias antes da cirurgia. As curvas Kaplan-Meier avaliaram a SLP e SG e as análises univariada/multivariada identificaram variáveis prognósticas.

Resultados: A análise multivariada mostrou que a resseção cirúrgica (*versus* biópsia) e a realização de pelo menos 6 ciclos de temozolomida se correlacionaram significativamente com melhor SG (21 vs 16 meses, $p<0,01$ e 25 vs 13 meses, $p<0,01$, respetivamente). Testamos vários valores de *cut-off* de RNL e dividimos a amostra em subgrupos alto e baixo. Ambos tinham características semelhantes, exceto que o grupo RNL-alto (>4) teve maior número de glioblastomas (62,2% vs 25%, $p<0,01$) do que o RNL-baixo e uma proporção maior de IDH-wt (62,3% vs 25,1%, $p=0,01$). Na análise de sobrevivência, o *cut-off* mais significativo foi 9, com SG de 18 meses no grupo RNL-alto vs 22 meses no RNL-baixo ($p=0,06$) e PFS de 9 meses vs 11 meses ($p=0,04$).

Conclusões: Na análise multivariada, a resseção cirúrgica e a conclusão de 6 ciclos foram marcadores independentes para SG. Níveis elevados de RNL pré-operatório associaram-se mais a doentes com glioblastoma e IDH-wt. Houve uma correlação significativa entre RNL 9 e SLP. Apesar da sua inespecificidade e fatores confundidores, o RNL pode ter grande interesse no futuro para determinação prognóstica.

Palavras-chave: Glioma; Temozolomida; Quimioterapia; Infiltração neutrofílica; Sobrevivência.

Abstract

Background: The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a simple and low-cost marker of systemic inflammation and its prognostic value was already verified in some malignancies. In high grade gliomas studies show higher NLR values were correlated with worse progression free survival (PFS) and overall survival (OS),

although this remains controversial. We intend to assess the prognostic value of pre-operative NLR in OS and PFS in high grade glioma (HGG).

Methods: Retrospective analysis of patients from a tertiary care hospital with HGG (157 glioblastomas and 23 astrocytomas) treated with Stupp protocol between 3/2016 and 3/2021 and that completed at least one cycle of temozolomide. Kaplan-Meier survival curves assessed PFS and OS and univariate and multivariate analyses identified their prognostic variables.

Results: Multivariate analysis demonstrated that resection surgery (vs biopsy) and completion of at least 6 cycles of temozolomide were significantly correlated with a better OS (21 vs 16 months, $p < 0,01$ and 25 vs 13 months, $p < 0,01$, respectively). We tested several NLR cut-off values and divided the sample into high and low NLR subgroups. Both had similar characteristics, with the exception that the high NLR group (>4) had more GBM (62,2% vs 25%, $p < 0,01$) than the low NLR group and a higher proportion of IDH-wildtype (wt) (62,3% vs 25,1%, $p = 0,01$). Concerning the survival analysis, the most significant cut-off was 9, with an OS of 18 months in the high NLR group vs 22 months ($p = 0,06$) and a PFS of 9 months vs 11 months ($p = 0,04$).

Discussion: In the multivariate analysis, surgical resection and completion of 6 cycles of temozolomide were independent markers for better OS. Higher levels of preoperative NLR were more associated with glioblastoma and IDH-wt. There was a significant correlation between RNL of 9 and better PFS. Despite its non-specificity and confounding factors, the RNL may be of great interest in the future for prognostic determination.

Key-words: Glioma; Temozolomide; Chemoradiotherapy; Neutrophil Infiltration; Survival.

Introdução

Os gliomas de alto grau (GAG), que incluem o glioblastoma e o astrocitoma anaplásico, são os tumores cerebrais malignos mais comuns, correspondendo a 46,1% de todos os tumores cerebrais primários.¹ É ligeiramente mais frequente no sexo masculino e a sua incidência tende a aumentar com a idade. Têm o pior prognóstico entre todos os tumores cerebrais devido à sua anaplasia, alta atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose.² Isto resultou na atribuição do grau mais alto (IV 2016) da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de tumores cerebrais. A sua alta agressividade e infiltração são as razões pelas quais o GAG tende a recidivar e evoluir rapidamente independente do tratamento recomendado, resultando assim numa alta mortalidade. Existem vários marcadores de prognóstico que já foram estudados, nomeadamente a idade ao diagnóstico, o *performance status* pré-operatório, a localização e volume do tumor, a extensão da ressecção cirúrgica (particularmente a possibilidade de remoção do tumor comparativamente à biópsia estereotáxica), o tipo de terapêutica sistémica realizada e fatores histológicos e moleculares.³ Além destes marcadores, e menos bem conso-

lidado na literatura, destaca-se o rácio neutrófilos-linfócitos (RNL). Este é um marcador de inflamação sistémica simples e de baixo custo e o seu valor prognóstico já foi estabelecido em algumas neoplasias, como por exemplo nos carcinomas colo-retais, da próstata e do urotélio.⁴ A fundamentação para o valor prognóstico do RNL não está totalmente esclarecido. As neoplasias habitualmente coexistem com inflamação sistémica e consequente mielopoiese com neutrofilia. Esta neutrofilia associa-se a uma supressão da resposta antineoplásica pela marginalização e apoptose dos linfócitos envolvidos na resposta imune.⁵

Nos GAG, alguns estudos observacionais retrospectivos já mostraram que valores mais elevados de RNL estavam correlacionados com pior sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG), embora estes dados sejam controversos.^{4,6}

O objetivo deste trabalho é avaliar o impacto prognóstico do RNL pré-operatório na SG e SLD nos GAG.

Material e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de 180 doentes de um centro terciário diagnosticados com GAG (157 glioblastomas – OMS grau IV 2016 e 23 astrocitomas anaplásicos – OMS grau III 2016), que iniciaram tratamento de quimiorradioterapia segundo o protocolo de Stupp entre março de 2016 e março de 2021 e que completaram pelo menos um ciclo de temozolomida adjuvante. Foi avaliado o RNL ao diagnóstico, no estudo analítico pré-operatório. Foi efetuada a análise estatística com recurso ao programa IBM SPSS Statistics® V27, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. A análise e curvas Kaplan-Meier avaliaram a SLP e SG comparando-as entre grupos, e as análises univariada e multivariada identificaram variáveis prognósticas.

Resultados

Foram incluídos 180 doentes, dos quais 157 (87,2%) eram glioblastomas e 23 (12,8%) eram astrocitomas anaplásicos. A mediana de idade ao diagnóstico desta amostra foi de 59 anos (idade mínima 16 e máxima 82) e houve predominância do sexo masculino, com 57,2% homens e 42,8% mulheres. A maioria dos doentes (81,1%) fez ressecção cirúrgica do tumor enquanto que apenas 18,9% fizeram biópsia estereotáxica. Daqueles a quem foi possível fazer ressecção cirúrgica, 73,3% tiveram remoção completa ou subtotal e 26,7% fizeram apenas ressecção parcial. O tratamento realizado para todos estes doentes foi quimiorradioterapia de acordo com o protocolo de Stupp - temozolomida contínua concomitante com radioterapia com 30 frações de 2 Gy. Cerca de 62,2% dos doentes efetuou o tratamento convencional e 37,8% fez o protocolo modificado, ou seja, com radioterapia hipofracionada por se tratarem de doentes com pior *performance status* ou idade

superior a 70 anos. Ocorreu progressão da doença em 83,3% doentes e 67,8% faleceram neste intervalo de tempo.

Para a contabilização do RNL, procedeu-se à contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos até um máximo de 7 dias prévios à cirurgia, sendo que a esmagadora maioria dos valores foi obtida 24h a 48h antes da cirurgia. Houve um estudo que demonstrou que numa população adulta, saudável e não geriátrica, o valor de RNL considerado normal se encontrava entre 0,78 e 3,53.⁷ Assim, selecionamos o valor de RNL=4 como limiar de referência para dividir as amostras em dois grupos e fazer a sua caracterização. Dividimos os doentes nos grupos: RNL alto (>4) e RNL baixo (≤4), com as variações de características evidenciadas na **Tabela 1**.

		RNL alto >4 (n=120)	RNL baixo ≤4 (n=60)
Mediana de idade ao diagnóstico		60 anos (16-82)	58 anos (26-82)
Género	Masculino	70 (58,3%)	33 (55%)
	Feminino	50 (41,6%)	27 (45%)
Histologia	Glioblastoma	112 (93,3%)	45 (75%)
	Astrocitoma	8 (6,6%)	15 (25%)
IDH wildtype		109 (92,3%)	44 (77,1%)
Tipo de cirurgia	Ressecção	106 (88,3%)	40 (66,7%)
	Biópsia	14 (11,7%)	20 (33,3%)
Óbito		85 (70,8%)	37 (61,6%)
Sobrevivência global		20 meses	24 meses
Sobrevivência livre de progressão		10 meses	13 meses

Ambos os grupos tinham características semelhantes, passando a citar: a idade mediana ao diagnóstico foi 60 anos (mín 16 – máx 82) no grupo RNL alto e 58 (mín 26 – máx 82) no RNL baixo; a distribuição de género foi muito semelhante em ambos os grupos, com 58,3% (n=70) no grupo alto e 55% (n=33) no grupo baixo; ocorreu óbito em 70,8% (n=85) dos doentes no grupo RNL alto e 61,6% (n=37) do grupo RNL baixo – nenhuma destas características teve diferenças estatisticamente significativas.

Passando para os resultados com significado estatístico, as maiores diferenças foram que o grupo com RNL alto teve maior proporção de glioblastoma do que o grupo RNL baixo (93,3% vs 75%, $p<0,01$) e uma proporção maior de isocitrato desidrogenase *wildtype* (IDH-wt) (92,3% vs 77,1%, $p=0,01$).

Para a análise de sobrevivência estabelecemos posteriormente vários cut-offs consecutivos de maneira a averiguar qual seria o primeiro valor (o valor de RNL mais baixo) de *cut-off* a ter significado estatístico. Estas diferenças encontram-se ilustradas na **Tabela 2**. A SG mediana da amostra foi de 20 meses e a SLP foi de 11 meses.

A mediana do RNL na população em estudo foi 7. Na análise de sobrevivências, o primeiro *cut-off* a atingir significado estatístico foi RNL=9, com SG de 18 meses no grupo RNL alto

Tabela 2. Sobrevivências global e livre de progressão entre grupos RNL alto e baixo, com diferentes cut-offs

RNL	SG (meses)	p	SLP (meses)	p
≤ 3	23	0,607	13	0,307
> 3	20		10	
≤ 4	24	0,437	13	0,124
> 4	20		10	
≤ 5	20	0,607	12	0,224
> 5	21		10	
≤ 7	20	0,462	11	0,303
> 7	20		9	
≤ 9	22	0,067	11	0,040
> 9	18		9	
≤ 10	22	0,060	11	0,018
> 10	18			

vs 22 meses no grupo RNL baixo ($p=0,06$); já a SLP foi de 9 meses vs 11 meses ($p=0,04$). Estes valores foram significativos na análise univariada. Não se verificou correlação significativa na análise multivariada.

Comparamos também várias características da amostra para averiguar o seu impacto na sobrevivência. Relativamente à SG, a análise univariada demonstrou que o facto de ser astrocitoma anaplásico, ter mutação IDH-1, ter sido submetido a ressecção cirúrgica e a realização de pelos menos seis ciclos de temozolomida adjuvante estavam significativamente correlacionados com melhor SG (todas as variáveis com $p<0,05$). A análise multivariada demonstrou que a ressecção cirúrgica e a conclusão de pelo menos seis ciclos de temozolomida estavam significativamente correlacionadas com uma melhor SG (21 vs. 16 meses, $p<0,01$ e 25 vs. 13 meses, $p<0,01$, respetivamente), sendo que os restantes perderam significância. Já em relação à SLP, a análise univariada mostrou que o RNL<9 e o facto de ter cumprido pelo menos seis ciclos de temozolomida se correlacionavam com melhor SLP ($p<0,05$). Na análise multivariada, apenas ter feito seis ciclos de temozolomida é que teve impacto na SLP (17 vs. 8 meses, $p<0,01$). Além de todas as referidas acima, outras características foram analisadas e demonstraram não ter diferenças estatisticamente significativas, tais como: género, localização do tumor, metilação MGMT, ter feito o protocolo de Stupp hipofractionado, necessidade de corticoterapia, ter necessitado de mais de 60mg de prednisona por dia, idade ao diagnóstico e todos os outros valores de *cut-off* do RNL.

Discussão e Conclusão

Globalmente, na análise multivariada, a ressecção cirúrgica e a conclusão de pelo menos seis ciclos de temozolomida foram marcadores independentes para SG. Os níveis de RNL pré-operatório associaram-se ao grau histopatológico dos gliomas, com níveis mais elevados em doentes com glioblastoma e IDH-wt. Houve uma correlação significativa entre RNL com

cut-off inferior a 9 e melhor SLP, mas apenas na análise univariada.

O RNL é um marcador inespecífico e pode estar elevado noutras situações, nomeadamente em casos de infeção, doença cardiovascular, hipertensão arterial, resistência à insulina, doenças autoimunes, corticoterapia ou stress agudo. Assim, podem haver alguns fatores confundidores na utilização deste marcador e é essencial ter sempre isso em conta.

Neste estudo também foram avaliadas outras variáveis para averiguar o seu valor prognóstico, nomeadamente: localização do tumor, metilação do gene metiltransferase do O6-metilguanina-DNA (MGMT), codeleção 1p19q, o facto de terem feito protocolo de Stupp modificado, a necessidade de corticoterapia, e se sim, se foi uma dose superior a 60mg por dia, a reintervenção cirúrgica e a reirradiação. Nesta amostra não se verificou qualquer impacto destas variáveis na SG e SLP. É importante referir que quase todos os doentes tiveram um Eastern *Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* de 0-2, daí a ausência de impacto com valores superiores. Da mesma forma, durante o período de observação do estudo, a pesquisa de mutação do gene MGMT não era realizado por sistema, o que se traduziu numa falta de representatividade de indivíduos com metilação do gene. Relativamente à toma de corticoterapia, um viés do estudo foi o facto de não se ter tido em conta se o doente estava a fazer ou não esta terapêutica, nomeadamente dexametasona, na altura da contagem absoluta dos neutrófilos e linfócitos. Outros vieses a referir são o facto de ser um estudo retrospectivo e de um centro único. Portanto, estudos com amostras maiores ainda carecem de ser realizados para confirmar esses achados.

O RNL ≤ 9 foi significativamente associado a uma melhor SLP, no entanto, quando outros fatores de confundimento foram tomados em consideração na análise multivariada, essa significância estatística desapareceu.

Apesar de após a análise multivariada não ter sido encontrada uma associação estatisticamente significativa do RNL e as sobrevivências, este marcador revela-se importante para auxiliar a tomada de decisão acerca de terapêuticas posteriores no GAG após o tratamento segundo o protocolo de Stupp. Existe um tratamento denominado *tumour treating fields* que consiste na aplicação de campos elétricos alternados de frequência intermédia (100-500 kHz) e intensidade baixa (1-3 V/cm) através de transdutores colocados na pele perto do tumor e que atuam regionalmente e de forma não invasiva inibindo o crescimento tumoral.⁹ A sua adição à terapêutica de manutenção com temozolomida aumentou a SG em 4,9 meses através de uma panóplia de mecanismos moleculares, nos quais se inclui um aumento da infiltração de células T citotóxicas.⁸ Assim, a população de doentes com RNL alto (e consequentemente contagem de linfócitos reduzida e pior resposta imune antineoplásica), podem beneficiar mais desta modalidade de tratamento.¹⁰ É de referir que este tratamento não está disponível atualmente em Portugal.

Em suma, apesar da sua inespecificidade e fatores confundidores, o RNL é um marcador rápido e de baixo custo que pode ter grande interesse no futuro para determinação prognóstica e de terapêuticas subsequentes.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Catarina Almeida; Ana Valente; Marta Freitas: Desenho e execução do estudo e elaboração do manuscrito.

Mariana Costa; Carina Teixeira; Marina Gonçalves: Revisão crítica e alterações ao manuscrito.

Andreia Costa; Ana Fernandes; Cláudia Caeiro: Revisão crítica e aprovação final.

Miguel Barbosa: Aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

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 work has not received any contribution grant or scholarship.

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

Referências

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26511214; PMCID: PMC4623240.
- Gupta A, Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J Neurosci Rural Pract.* 2017 Oct-Dec;8(4):629-641. doi: 10.4103/jnpr.jnpr_168_17. PMID: 29204027; PMCID: PMC5709890.
- Fekete B, Werlenius K, Örndal C, Rydenhag B. Prognostic factors for glioblastoma patients--a clinical population-based study. *Acta Neurol Scand.* 2016 Jun;133(6):434-41. doi: 10.1111/ane.12481. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26358197.
- Weng W, Chen X, Gong S, Guo L, Zhang X. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio correlated with glioma grading and

- glioblastoma survival. *Neurol Res.* 2018 Nov;40(11):917-922. doi: 10.1080/01616412.2018.1497271. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30074469.
5. Gan Y, Zhou X, Niu X, Li J, Wang T, Zhang H, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Elderly Patients with High-Grade Gliomas. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:e261-e267. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.085. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30898756.
 6. Lopes M, Carvalho B, Vaz R, Linhares P. Influence of neutrophil-lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2018 Jan;136(1):173-180. doi: 10.1007/s11060-017-2641-3. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29076002.
 7. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051; PMCID: PMC5217256.
 8. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, Bridgewater C, Al-Tamimi Y, Collis SJ. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer.* 2021 Feb;124(4):697-709. doi: 10.1038/s41416-020-01136-5. Epub 2020 Nov 4. Erratum in: *Br J Cancer.* 2021 Aug;125(4):623. PMID: 33144698; PMCID: PMC7884384.
 9. Wenger C, Miranda PC, Salvador R, Thielscher A, Bomzon Z, Giladi M, et al. A Review on Tumor-Treating Fields (TTFields): Clinical Implications Inferred From Computational Modeling. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2018;11:195-207. doi: 10.1109/RBME.2017.2765282. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29993870.
 10. Garrett C, Becker TM, Lynch D, Po J, Xuan W, Scott KF, de Souza P. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index with other clinical and molecular biomarkers for prediction of glioblastoma multiforme outcome. *PLoS One.* 2021 Jun 17;16(6):e0252614. doi: 10.1371/journal.pone.0252614. PMID: 34138894; PMCID: PMC8211244.

Artigo
original19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO**Autores:**

© Cecília Caramujo, Carolina Bento, Rita Santos, Inês F. Gomes, Teresa Fraga, Rita Félix Soares, Margarida Teixeira, Gabriela Sousa

Afiação:

Instituto Português de Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, E.P.E.

ORCID:

Cecília Caramujo - 0000-0002-6707-7673

Autor para correspondência:

Cecília Caramujo
Rua Académico Futebol Club 81, 4º Dto.
4200-602 Porto, Portugal
ce.caramujo@gmail.com

Recebido/Received: 2023-02-27

Aceite/Accepted: 2023-03-23

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Crterios GLIM de desnutrião e resposta à quimiorradioterapia concomitante nos doentes com carcinoma espinho-celular da cabeça e pescoço – avaliação preliminar

GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition and response to concomitant chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - preliminary evaluation

Resumo

Os doentes com cancro da cabeça e pescoço (CCP) têm um elevado risco de desnutrição. A quimiorradioterapia (QTRT) concomitante associa-se frequentemente a perda ponderal e desnutrição, com diminuição da tolerância ao tratamento. Com o objetivo de uniformizar a avaliação nutricional destes doentes, a “Global Leadership Initiative on Malnutrition” (GLIM) publicou recomendações sobre os critérios para o diagnóstico de desnutrição. Os objetivos deste trabalho consistem na caracterização da população com carcinoma espinho-celular da cabeça e pescoço (CECCP) localmente avançado irressuscável a realizar QTRT concomitante, na avaliação da prevalência de desnutrição e na avaliação da relação entre o estado nutricional, utilizando os critérios GLIM, e a resposta ao tratamento e o cumprimento do mesmo. Foram incluídos 59 doentes com uma idade mediana de 58 anos [32-74], 91,5% do género masculino e 88,1% com Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) de 1. A localização primária mais frequente foi a hipofaringe (n=17) e a maioria tinha doença estádio IV ao diagnóstico. A maioria (67,8%) realizou o D22 de tratamento com cisplatina, mas apenas 33,9% realizou o D43, tendo o principal motivo sido a perda ponderal, condicionando agravamento do performance status e fragilidade clínica. Antes de iniciar tratamento 40,7% dos doentes apresentava-se com desnutrição moderada e 32,2% grave. Ao D43 45,8% apresentavam desnutrição moderada e 40,7% grave. A maioria dos doentes teve resposta parcial (52,5%). Até à data, 19 doentes apresentaram progressão de doença. Verificou-se uma associação com significado estatístico entre o estado nutricional (aplicando os critérios GLIM) em D1 e o cumprimento do D22 de quimioterapia ($X^2(2, n=59) = 6.578, p=0.037$), com os doentes sem desnutrição (GLIM 0) ao D1 de tratamento a apresentarem uma maior tendência para a realização do D22 de quimioterapia e os doentes com desnutrição grave (GLIM 2) ao D1 de tratamento a apresentarem uma maior tendência para a supressão do D22 de quimioterapia. Não se verificou relação com valor estatisticamente significativo entre outros fatores.

Palavras-chave: cancro da cabeça e pescoço, quimiorradioterapia, desnutrição, critérios GLIM.

Abstract

Patients with head and neck cancer (CCP) present with high risk of malnutrition. Concomitant chemoradiotherapy (QTRT) is frequently associated with weight loss and malnutrition, resulting in diminished tolerance to treatment. With the purpose of standardizing the nutritional evaluation of these patients, the “Global

Leadership Initiative on Malnutrition” (GLIM) published recommendations on the criteria for the diagnosis of malnutrition. The present work aims to characterize the population with locally advanced unresectable head and neck squamous cell carcinoma (CECCP) under concomitant chemoradiotherapy, evaluate the prevalence of malnutrition and the relationship between the nutritional status, using the GLIM criteria, and the response to treatment, as well as the ability to complete treatment. Fifty-nine patients were included, with a median age of 58 years old [32-74], 91,5% were male and 88,1% presented with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) of 1. The most frequent primary location was the hypopharynx (n=17) and the majority had stage IV disease at diagnosis. The majority of patients (67,8%) underwent D22 of treatment with cisplatin, but only 33,9% concluded D43, with the main reason being weight loss that led to performance status impairment and clinical frailty. Before treatment initiation 40,7% of patients presented with moderate malnutrition and 32,2% with severe malnutrition. At D43 45,8% of patients presented with moderate malnutrition and 40,7% with severe malnutrition. The majority of patients (52,5%) had partial response. Hitherto, 19 patients had disease progression. There was a statistically significant association between the nutritional status on D1 and the ability to complete D22 of chemotherapy (X2 (2, n=59) = 6.578, p=0.037). Patients without malnutrition (GLIM 0) on D1 of treatment seem to have a greater tendency to complete D22 of chemotherapy and patients with severe malnutrition (GLIM 2) on D1 of treatment seem to have a greater tendency to being unable to complete D22 of chemotherapy. There was no statistically significant relationship between any other factors.

Key-words: head and neck cancer, chemoradiotherapy, malnutrition, GLIM criteria.

Introdução

A mortalidade associada ao cancro da cabeça e pescoço (CCP) corresponde a cerca de 5,7% da mortalidade relacionada com o cancro, a nível mundial,¹ sendo o CECCP o 8º cancro mais frequente no mundo.² Os doentes com CCP têm um elevado risco de desnutrição, relacionado com múltiplos fatores como a localização tumoral, o status catabólico da doença, a toxicidade do tratamento e o contexto sociocultural em que se inserem. Assim, a prevalência de desnutrição nos doentes com CCP é uma das mais elevadas, quando comparada com outros tipos de cancro, variando entre 20 e 74%.³

A QTRT concomitante associa-se frequentemente a perda ponderal e desnutrição, com conseqüente diminuição da tolerância ao tratamento.⁴ Embora a desnutrição seja uma preocupação global associada a morbimortalidade elevada e aumento dos custos em saúde, o consenso, no que diz respeito aos critérios diagnósticos para aplicação na prática clínica, tem sido difícil. Sabe-se que processos padronizados de avaliação promovem consistência no diagnóstico de desnutrição e podem prevenir outcomes mais desfavoráveis, no entanto não existe um mé-

do único de referência para a avaliação do estado nutricional e nenhuma ferramenta disponível substitui a informação obtida através da anamnese, do exame físico e dos exames complementares de diagnóstico.

As orientações atuais para a avaliação do estado nutricional dos doentes sugerem a utilização de uma combinação de medidas clínicas no diagnóstico de desnutrição, incluindo a avaliação da ingestão alimentar, a perda ponderal, assim como alterações na composição corporal e no estado funcional.^{5,6} Esta diversidade de métodos pode dificultar a compreensão do real impacto da desnutrição nos doentes oncológicos.

Com o objetivo de uniformizar a avaliação nutricional destes doentes, a *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) publicou recomendações sobre os critérios para o diagnóstico de desnutrição. Até à data nenhum estudo em Portugal investigou a relação entre a desnutrição e a resposta ao tratamento, aplicando os critérios GLIM.⁷ A aplicação destes critérios compreende duas fases: o rastreio do risco de desnutrição através de um instrumento validado e o diagnóstico e caracterização da gravidade da desnutrição.^{7,8}

Os objetivos deste trabalho consistem na caracterização da população com CECCP a realizar QTRT concomitante, na avaliação da prevalência de desnutrição nesta população e na avaliação da relação entre o estado nutricional, utilizando os critérios GLIM, e a resposta ao tratamento e o cumprimento do mesmo.

Material e Métodos

Estudo tipo coorte prospetivo, com a duração de 19 meses, que incluiu todos os doentes com diagnóstico inaugural de CECCP localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e nasofaringe, com doença classificada em estágio III, IVA ou IVB, segundo o sistema de estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edição, ECOG-PS 0-2, propostos para tratamento com esquema de quimioterapia (cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43) concomitante com radioterapia (69.96Gy/33fr/6,5 semanas) com intuito radical, entre janeiro de 2021 e setembro de 2022, no Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil E.P.E.

Foram excluídos doentes submetidos a tratamento oncológico prévio, doentes com estágio IVC e doentes inseridos em ensaio clínico.

Os doentes foram selecionados a partir da Reunião de Decisão Terapêutica (RDT) do Grupo de Cabeça e Pescoço. A assinatura do consentimento informado (Anexo I) foi realizada na consulta de 1ª vez de Oncologia Médica ou de Nutrição.

A avaliação do estado nutricional foi realizada na consulta de Nutrição, com recurso aos critérios GLIM e a outras ferramentas de diagnóstico de desnutrição, em dois tempos: previamente ao D1 de QTRT e entre o D42 e o último dia de QTRT. O rastreio do risco de desnutrição foi feito com recurso à *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) [tabela 1] e a avaliação

Tabela 1. Aplicação da *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*

Passo 1 Pontuação do IMC		Passo 2 Pontuação da perda ponderal		Passo 3 Pontuação de doença grave	
IMC kg/m ²	Pontuação	%	Pontuação	Estado	Pontuação
>20	= 0	<5	= 0	Doença aguda com previsão de ausência de aporte nutricional durante > 5 dias	= 2
18.5-20	= 1	5-10	= 1		
<18.5	= 2	>10	= 2		
Passo 4 Risco geral de desnutrição (Soma de todas as pontuações)					
Pontuação 0 BAIXO RISCO		Pontuação 1 RISCO INTERMÉDIO		Pontuação ≥2 ALTO RISCO	

Tabela 2. Critérios GLIM e ferramentas selecionadas pela equipa de investigação para avaliação da massa muscular reduzida e inflamação.

	GLIM	Ferramentas
Critérios Fenotípicos*	Perda ponderal (%)	
	>5% nos últimos 6 meses ou >10% em >6 meses	
	IMC baixo (kg/m²)	
	<20 se <70 anos de idade ou <22 se >70 anos de idade	
	Massa muscular reduzida	
	Redução validada por ferramentas de medição de composição corporal	Evidência de depleção muscular em ≥4 compartimentos de acordo com a PG-SGA
Critérios Etiológicos*	Ingestão ou assimilação alimentares reduzidas	
	≤ 50% das necessidades energéticas estimadas durante <1 semana ou qualquer redução durante >2 semanas	
	Inflamação	
	Doença/lesão aguda ou relacionada com doença crónica	PCR >5 mg/L

* Requer 1 critério fenotípico e 1 critério etiológico

Tabela 3. Aplicação dos critérios GLIM para classificação da gravidade da desnutrição.

	GLIM	Ferramentas
Desnutrição moderada	Perda ponderal (%)	
	5 – 10% nos últimos 6 meses ou 10 – 20% em >6 meses	
	IMC baixo (kg/m²)	
	20 se <70 anos de idade ou <22 se ≥70 anos de idade	
	Massa muscular reduzida	
	Défice leve a moderado	Défice leve a moderado em ≥4 compartimentos de acordo com a PG-SGA
Desnutrição grave	Perda ponderal (%)	
	>10% nos últimos 6 meses ou >20% em >6 meses	
	IMC baixo (kg/m²)	
	<18.5 se 70 anos de idade ou <20 se ≥70 anos de idade	
	Massa muscular reduzida	
	Défice grave	Défice grave em ≥4 compartimentos de acordo com a PG-SGA

diagnóstica da desnutrição foi realizada através da avaliação de critérios fenotípicos (perda ponderal involuntária, índice de massa corporal (IMC) baixo ou massa muscular reduzida) e etiológicos (diminuição da ingestão alimentar/assimilação ou carga de doença/inflamação). [tabela 2] A caracterização da gravidade da desnutrição está detalhada na tabela 3.

Os dados demográficos e clinico-patológicos foram colhidos através do processo clínico do doente. Foi feita análise estatística descritiva e análise bivariada com recurso ao software IBM SPSS® v25.

Resultados

Foram incluídos 59 doentes. A idade mediana foi de 58 anos [32-74] e a maioria dos doentes incluídos era do género masculino (n=54, 91,5%). Relativamente ao *performance status* a maioria (n=52, 88,1%) apresentavam ECOG-PS 1. A localização primária mais frequente foi a hipofaringe (n=17, 28,8%) e a maioria dos doentes (n=50, 84,7%) apresentava doença estágio IV ao diagnóstico. [Tabela 4]

Relativamente ao cumprimento do tratamento de quimioterapia

Tabela 4. Caracterização da população.

População total: 59 doentes			
Idade – anos		Localização primária – n (%)	
Mediana	58	Hipofaringe	17 (28,8)
Intervalo	[32-74]	Orofaringe	15 (25,4)
Género – n (%)		Cavidade oral	14 (23,7)
Masculino	54 (91,5)	Laringe	6 (10,2)
Feminino	5 (8,5)	Maxilar	4 (6,8)
ECOG performance status – n (%)		Nasofaringe	3 (5,1)
0	7 (11,9)	Estádio ao diagnóstico – n (%)	
1	52 (88,1)	II	1 (1,7)
		III	8 (13,6)
		IVA	36 (61,0)
		IVB	14 (23,7)

pia, 67,8% dos doentes (n=40) cumpriu o D1 e D22 de tratamento com cisplatina, mas apenas 33,9% (n=20) cumpriu o D43. O principal motivo de supressão de tratamento foi a perda ponderal (n=15, 25,4%) a condicionar agravamento do performance status e fragilidade clínica. [Gráfico 1]



Gráfico 1. Avaliação do motivo de supressão de QT.

Todos os doentes incluídos no estudo cumpriram o esquema de radioterapia sem interrupção.

Relativamente à avaliação de resposta 20 doentes (33,9%) apresentaram resposta completa, 31 (52,5%) apresentaram resposta parcial e 8 (13,6%) apresentaram progressão de doença. [Gráfico 2] Quarenta doentes (67,8%) mantêm-se sem evidência de progressão ou recorrência de doença.

Relativamente à avaliação do estado nutricional, após a apli-

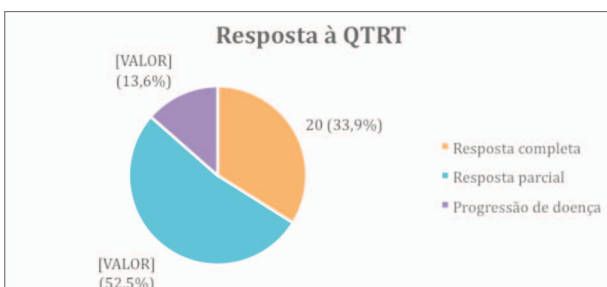


Gráfico 2. Avaliação da resposta à QTRT.

cação dos critérios GLIM, em D1 de tratamento 24 doentes (40,7%) apresentavam desnutrição moderada, 19 (32,2%) apresentavam critérios de desnutrição grave e 16 (27,1%) não apresentavam critérios de desnutrição. Ao D43 27 doentes (45,8%) apresentava desnutrição moderada, 24 (40,7%) desnutrição grave e 8 (13,6%) não tinham critérios de desnutrição.

As ferramentas utilizadas na avaliação do estado nutricional (IMC, depleção muscular e ingestão alimentar) foram analisadas individualmente e a sua frequência antes e após o tratamento encontram-se detalhadas na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação do estado nutricional.

	D1	D43
GLIM – n (%)		
0 - Sem desnutrição	16 (27,1)	8 (13,6)
1 - Desnutrição moderada	24 (40,7)	27 (45,8)
2 - Desnutrição grave	19 (32,2)	24 (40,7)
IMC – n (%)		
Baixo peso	7 (11,9)	8 (13,6)
Peso normal	38 (64,4)	38 (64,4)
Excesso de peso	9 (15,3)	10 (16,9)
Obesidade	5 (8,5)	3 (5,1)
Depleção muscular > grau 4 – n (%)		
Não	19 (32,2)	10 (16,9)
Sim	40 (67,8)	49 (83,1)
Ingestão alimentar reduzida – n (%)		
Não	17 (28,8)	21 (35,6)
Sim	42 (71,2)	38 (64,4)

Através de uma análise bivariada foi analisada a relação entre o estado nutricional em D1 e em D43, assim como dos restantes marcadores do mesmo (IMC, depleção muscular e ingestão alimentar reduzida) com diversos fatores clínicos, nomeadamente: a resposta ao tratamento, a capacidade de concluir a quimioterapia, a realização do D22 e do D43 e a progressão da doença. Na nossa amostra apenas se verificou uma associação com significado estatístico entre o estado nutricional (aplicando os critérios GLIM) em D1 e o cumprimento do D22 de quimioterapia ($X^2(2, n=59) = 6.578, p=0.037$), com os doentes sem desnutrição (GLIM 0) ao D1 de tratamento a apresentarem uma maior tendência para a realização do D22 de quimioterapia e os doentes com desnutrição grave (GLIM 2) ao D1 de tratamento a apresentarem uma maior tendência para a supressão do D22 de quimioterapia. Não se verificou relação com valor estatisticamente significativo entre outros fatores, no entanto parece haver uma tendência para uma associação entre a depleção muscular ao D43 e a capacidade de realização de quimioterapia ao D22 ($X^2(1, n=59) = 2.719, p=0.099$), assim como da ingestão alimentar reduzida ao D43 com a capacidade de realização do D43 e com a conclusão da quimioterapia ($X^2(1, n=59) = 2.739, p=0.098$), no entanto sem significância estatística. [tabela 6]

Verifica-se ainda uma diminuição do número de doentes com ingestão alimentar reduzida entre o D1 de tratamento e o

Tabela 6. Análise da relação dos vários marcadores do estado nutricional com a resposta, capacidade de concluir a QT, realização do D22 e D43 e com a progressão.

	GLIM		IMC		Depleção muscular >4		Ingestão alimentar reduzida	
	D1	D43	D1	D43	D1	D43	D1	D43
Resposta	p=0.476	p=0.842	p=0.295	p=0.688	p=0.639	p=0.718	p=0.560	p=0.904
Conclusão da QT	p=0.613	p=0.190	p=0.395	p=0.615	p=0.359	p=0.655	p=0.885	p=0.098
Realização do D22	p=0.037	p=0.288	p=0.435	p=0.131	p=0.206	p=0.099	p=0.128	p=0.472
Realização do D43	p=0.613	p=0.190	p=0.395	p=0.615	p=0.359	p=0.655	p=0.885	p=0.098
Progressão	p=0.513	p=0.177	p=0.371	p=0.460	p=0.505	p=0.365	p=0.364	p=0.108

D43. Todos estes doentes apresentaram resposta (completa ou parcial) ao tratamento.

Discussão

Na população avaliada verifica-se uma elevada prevalência de desnutrição e tendência para o seu agravamento ao longo do tratamento. De acordo com a literatura o estado nutricional prévio e durante a QTRT parece influenciar o prognóstico^{9,10}, provavelmente pela morbilidade associada à desnutrição, que condiciona diminuição da tolerância ao tratamento com dificuldade no cumprimento do mesmo e um maior risco de complicações.

Os nossos dados reforçam a relação entre o estado nutricional previamente ao tratamento, avaliado segundo a aplicação dos critérios GLIM, e a capacidade de realizar o D22 e o D43 de quimioterapia. Os doentes sem desnutrição prévia ao tratamento parecem ter uma maior probabilidade de realizarem o D22 de quimioterapia conforme previsto no esquema. Já a desnutrição grave prévia ao tratamento parece correlacionar-se com uma menor probabilidade de conseguir realizar o D22 de quimioterapia. Não foi possível demonstrar relação entre o estado nutricional (com aplicação dos critérios GLIM) e a resposta ao tratamento, a capacidade de conclusão da quimioterapia, a realização do D43 e a progressão de doença.

Neste estudo a análise individual das restantes ferramentas de avaliação do estado nutricional prévio e durante o tratamento (IMC, depleção muscular e ingestão alimentar) também não apresentou relação estatisticamente significativa com os objetivos avaliados. No entanto é de ressaltar que a limitação do tamanho amostral poderá ter contribuído para estes resultados.

Os doentes com tumores da hipofaringe tendem a apresentar doença mais avançada ao diagnóstico, pior estado geral e problemas nutricionais graves, com maior incidência de desnutrição. Assim, nesta amostra, o número mais elevado que o esperado de doentes com tumores da hipofaringe (28,8%) pode ser um fator confundidor.^{11,12}

A diminuição do número de doentes com ingestão alimentar reduzida entre o D1 de tratamento e o D43 reforça a importância da avaliação nutricional nas diferentes fases de tratamento, associada ao acompanhamento individualizado destes doentes. Esta diminuição poderá estar também relacionada, em parte, com melhoria clínica secundária à resposta ao tratamento.

Este estudo vem reforçar a necessidade de uma avaliação nutricional criteriosa antes e durante o tratamento, com acompanhamento próximo e individualizado, assim como da adequação das medidas de intervenção nutricional durante todo o percurso de tratamento. A aplicação dos critérios GLIM na avaliação nutricional inicial parece ajudar a prever a capacidade de conclusão da quimioterapia no esquema de QTRT concomitante nestes doentes, o que torna esta estratégia útil na avaliação pré-tratamento.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CC e CB: Preparação do material, colheita, análise dos dados, conceção, desenho do estudo e escrita do manuscrito.

RS, IFG, TF: contribuíram para a colheita e análise dos dados.

RFS: contribuiu para a conceção, desenho do estudo e revisão e correção do manuscrito.

MT e GS: revisão e correção do manuscrito.

Todos os autores reviram e aprovaram o manuscrito 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.

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. Patterson RH, et al. (2020). Global Burden of Head and Neck Cancer: Economic Consequences, Health, and the Role of Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 162:296.
2. Bray F, et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
3. Steer B, et al. (2020). Malnutrition Prevalence according to the GLIM Criteria in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment. *Nutrients*, 12(11), 3493.
4. McCallum PD, Polisena CG. (1999). Clinical guide to oncology nutrition. American Dietetic Association.
5. JV W. (2012). Guenter P. Jensen G. Malone A. Schofield M. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JAND*, 112(5), 731-738.
6. Cederholm T, Bosaeus I, et al. (2015). Diagnostic criteria for malnutrition—an ESPEN consensus statement. *Clinical nutrition*, 34(3), 335-340.
7. Elia M. (2003). The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. A report by the Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, 127.
8. Cederholm T, et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(1), 207-217.
9. Liu W, et al. (2019). Pretreatment nutritional risk as a prognostic factor in head and neck cancer patients receiving radiotherapy or chemoradiotherapy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28(2), 223-229.
10. Anastassia L, et al. (2022) Nutritional Status Impacts Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Undergoing (Chemo)Radiotherapy: Results from the Prospective HEADNUT Trial, *Nutrition and Cancer*, 74:8, 2887-2895.
11. Machiels P, et al. (2020) Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS – ESMO – ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(11), 1462-1475.
12. Estevão R, et al. (2016) Características Epidemiológicas e Demográficas dos Doentes Portadores de Tumores da Cabeça e Pescoço no Norte de Portugal: Impacto na Sobrevida. *Acta Med Port*, 29(10), 597-604.

Artigo de revisão sistemática

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

© Inês F. Gomes¹, Teresa Fraga¹, Cecília Caramujo¹, Rita Félix¹, Isabel Domingues¹, Emanuel Jesus¹, Gabriela Sousa¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica, IPO de Coimbra

ORCID:

Inês Ferreira Gomes - 0000-0002-4344-343X

Autor para correspondência:

Inês Ferreira Gomes
Rua Lourenço Chaves de Almeida, lote 2, 2º direito,
2000-249 Coimbra, Portugal
ines23gomes@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-27

Aceite/Accepted: 2023-05-28

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Inibidores Tirosina Cinase no Cancro do Pulmão Não Pequenas Células metastizado EGFR mutado

*Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic
Non-Small Cell Lung Cancer EGFR Mutated*

Resumo

Introdução: Cerca de 10-15% dos doentes caucasianos com cancro de não pequenas células do pulmão metastizado (CNPCPm), na sua maioria adenocarcinomas, apresentam mutações ao nível do Epidermal Growth Factor Receptor (EGFRmut). As mutações deleção do exão 19 (*del19*) e L858R do exão 21 (*mut21* L858R) representam a maioria das EGFRmut que conferem sensibilidade ao tratamento com inibidores da tirosina cinase (EGFR-TKI). A utilização desta terapêutica tem mostrado benefício nos *outcomes* destes doentes.

Com este trabalho pretendemos realizar uma análise descritiva e de sobrevivência dos doentes com CNPCPm com EGFRmut tratados com inibidores tirosina cinase (TKI).

Métodos: Análise retrospectiva de doentes com CNPCPm com EGFRmut num centro oncológico entre novembro de 2013 e setembro de 2022. Foram avaliadas variáveis demográficas e clínico-patológicas com recurso ao registo clínico eletrónico dos doentes. A análise de sobrevivência [Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) e Sobrevivência Global (SG)] foi estimada e representada como curvas de *Kaplan Meier*.

Resultados: Foram incluídos 45 doentes (73,3% mulheres) com mediana de idades de 64 anos [42-89]. A maioria apresentava ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0-1 (95,6%) e 71,1% eram não fumadores. A *del19* foi encontrada em 82,2% e a *mut21* L858R em 17,8%. A maioria apresentava até 2 locais de metastização ao diagnóstico (84,4%). Os TKI-EGFR foram utilizados como primeira linha terapêutica em 91,1% dos doentes. Ocorreu progressão de doença em 46,7% dos doentes após 1ª linha com TKI-EGFR, com uma mediana de SLP de 17,3 meses [intervalo 5,3-113,6 meses]. A SG mediana foi de 4,3 anos [intervalo 0,6-7,8]. Nos doentes com *del19* e com *mut21* L858R a SG mediana foi de 5,2 e 2,1 anos respetivamente ($p < 0,05$), sendo que 40% dos doentes faleceram, 48,9% estão sob TKI-EGFR e 11,1% iniciaram quimioterapia. A toxicidade cutânea G1/2 (CTCAE-V5) foi a mais comum (28,8%) seguida da gastrointestinal (22,2%). Toxicidade gastrointestinal G3 ocorreu em 11,1% dos doentes, tendo sido suspenso tratamento definitivamente em 6,6% dos doentes.

Conclusão: Esta análise é congruente com os benefícios já descritos na literatura do tratamento com EGFR-TKI nos doentes com CNPCPm com EGFRmut. É, no entanto, visível uma diferença estatisticamente significativa na SG entre o grupo de doentes com *del19* e doentes com *mut21* L858R, com piores *outcomes* no último grupo.

Palavras-chave: Mutação EGFR; Adenocarcinoma do pulmão; TKI.

Abstract

Introduction: About 10-15% of caucasian patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC), mostly adenocarcinomas, have mutations at the Epidermal Growth Factor Receptor gene (EGFRmut). Mutations like the deletion of exon 19 (del19) and L858R of exon 21 (mut21 L858R) represent the majority of EGFRmut that confer sensitivity to treatment with tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). The use of this therapy has shown benefit in the outcomes of these patients.

With this work we aimed to perform a descriptive and survival analysis of patients with EGFRmut mNSCLC treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI).

Methods: Retrospective analysis of patients with mNSCLC with EGFRmut in a cancer center between November 2013 and September 2022. Demographic and clinicopathological variables were assessed using patient's electronic medical records. Survival analysis [Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS)] were estimated and represented as Kaplan Meier curves.

Results: Forty-five patients (73.3% women) with a median age of 64 years [42-89] were included. Most had ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0-1 (95.6%) and 71.1% were non-smokers. Del19 was found in 82.2% and mut21 L858R in 17.8%. Most had up to 2 metastatic sites (84.4%). TKI-EGFR were used as first-line therapy in 91.1% of patients. Disease progression occurred in 46.7% of patients after 1st line with TKI-EGFR, with a median PFS of 17.3 months [range 58.3-113.6 months]. The median OS was 4.3 years [range 0.6-7.8]. In del19 and mut21 L858R patients, the median OS was 5.2 and 2.1 years respectively ($p < 0.05$), with 40% of patients deceased, 48.9% on TKI-EGFR and 11.1% having started chemotherapy. G1/2 skin toxicity (CTCAE-V5) was the most common (28.8%) followed by gastrointestinal toxicity (22.2%). Grade 3 gastrointestinal toxicity occurred in 11.1% of patients, and treatment was permanently discontinued in 6.6% of patients.

Conclusion: This analysis is congruent with the benefits already described in the literature of treatment with EGFR-TKI in patients with mNSCLC with EGFRmut. However, a statistically significant difference in OS is visible between the group of patients with del19 and patients with mut21 L858R, with worse outcomes in the latter group.

Key-words: EGFR mutation; Lung Adenocarcinoma; TKI.

Introdução

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro no mundo, com o cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) a ser responsável por cerca de 85% dos casos, tendo o aparecimento de terapêuticas-alvo proporcionado uma nova abordagem no tratamento.¹⁻³

Mutações ativadoras do EGFR são observadas em 10-15% dos doentes caucasianos com CNPCm, com incidências mais el-

evadas em mulheres e não fumadores. As mutações ativadoras mais comuns são as mutações do tipo deleção no exão 19 (del19) e L858R no exão 21 (mut21 L858R).^{4,5}

Doentes com CNPCm que tenham mutações EGFR (EGFRmut) ativadoras são candidatos a tratamento com inibidores da tirosina cinase dirigido ao EGFR (TKI-EGFR) em 1ª linha, dado ensaios randomizados terem demonstrado a superioridade em termos de Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) quando comparado com quimioterapia baseada em platino.^{1,6}

Atualmente existem três gerações de TKI-EGFR aprovadas para o tratamento destes doentes: primeira geração (gefitinib e erlotinib) e segunda geração (afatinib e dacomitinib) que mostraram benefício nos doentes com as mutações já referidas.⁷ Mais recentemente, o TKI-EGFR de 3ª geração, osimertinib, mostrou superioridade em termos de aumento da SLP.⁸ No entanto, apesar da evolução terapêutica, a progressão de doença é inevitável, reconhecendo-se hoje alguns mecanismos de resistência associados.⁴ A mutação T790M do exão 20 ocorre em 60% dos casos de resistência adquirida sob tratamento com TKI-EGFR de 1ª e 2ª geração, estando o tratamento com osimertinib subsequente indicado.⁹ Atualmente, e corroborado pelo ensaio FLAURA, temos aprovação para a utilização de osimertinib em 1ª linha paliativa nos doentes com EGFRmut.⁸ Neste estudo foram analisadas as características demográficas, clínicas e de sobrevivência de doentes com CNPCm, EGFR mutados que realizaram terapêutica com TKI-EGFR.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Estudo retrospectivo, unicêntrico de um centro oncológico com o diagnóstico de CNPCm com EGFRmut. Os dados relativos às características dos doentes (idade, género, ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) e hábitos tabágicos, histopatologia do tumor, tratamentos, toxicidades e outcomes foram revistos e analisados retrospectivamente através do processo clínico eletrónico. O trabalho foi revisto e aprovado pelo Comité de Ética da instituição tendo sido dispensado o consentimento informado dos doentes, tendo em conta a natureza retrospectiva do estudo

População

Doentes com idade igual ou superior a 18 anos, confirmação histológica de CNPC, doença metastizada, com EGFRmut, que realizaram TKI-EGFR durante o curso da doença oncológica, entre novembro de 2013 e setembro de 2022.

Análise estatística

A análise estatística incluiu análise descritiva e avaliação de curvas de sobrevivência através do método de *Kaplan Meier*, com *log-rank* $p < 0,05$ definido com significativo. Os dados foram analisados com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25.

Resultados

De novembro de 2013 a setembro de 2022, um total de 45 doentes foram analisados. A **tabela 1** descreve as características demográficas dos doentes. A idade mediana foi de 62,2 anos [intervalo 42,0-89,0 anos]. A maioria dos doentes eram do género feminino (73,3%), não fumadores (71,1%). Todos os doentes tinham um ECOG-PS entre 0 e 2. Doença metastática extra-torácica estava presente em 66,7% dos doentes, sendo que a maioria (84,4%) apresentava até dois locais de metastização, e 28,8% dos doentes apresentavam metastização cerebral ao diagnóstico (24,4% metastização cerebral sintomática; 4,4% metastização cerebral assintomática). A maioria dos doentes (73,3%) apresentavam estágio IV, todos com histologia de adenocarcinoma. A *del19* foi a mutação predominante, em 82,2% dos doentes, e a *mut21* L858R em 17,8%. O TKI-EGFR foi utilizado em 1ª linha em 91,1% dos doentes.

Variável	Subgrupo	n	(%)
Idade	≤65 anos	26	(57,8)
	>65 anos	19	(42,2)
Género	Feminino	33	(73,3)
	Masculino	12	(26,7)
ECOG-PS	0	24	(53,3)
	1	19	(42,2)
	2	2	(4,4)
Hábitos tabágicos	Não fumador	32	(71,1)
	Ex-fumador	10	(22,2)
	Fumador	3	(6,7)
Tipo histológico	Adenocarcinoma	45	(100)
EGFRmut	<i>del19</i>	37	(82,2)
	<i>mut21</i> L858R	8	(17,8)
Estádio	I	5	(11,1)
	III	7	(15,6)
	IV	33	(73,3)
Metastização extra-torácica	Presente	30	(66,7)
	Ausente	15	(33,3)
Nº de locais de metastização	≤2	38	(84,4)
	>2	7	(15,6)
Metastização cerebral	Sintomática	11	(24,4)
	Assintomática	2	(4,4)
	Ausente	32	(71,1)
Linha terapêutica do TKI-EGFR	1ª linha	41	(91,1)
	Subsequente	4	(8,9)
	2ª linha	3	(6,7)
	3ª linha	1	(2,2)

ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; TKI-EGFR, inibidores da tirosina cinase dirigidos ao EGFR

Todos os doentes realizaram TKI-EGFR, sendo que em 91,1% foi utilizado como tratamento de 1ª linha. O TKI-EGFR mais utilizado foi o osimertinib (56%), seguido do gefitinib (33%), afatinib (9%) e erlotinib (2%), tal como representado na tabela 2. Os doentes que realizaram TKI-EGFR subsequente, tinham realizado previamente quimioterapia com cisplatina/pemetrexede (n=3) e atezolizumab (n=1).

Na primeira avaliação imagiológica de resposta realizada 2-4 meses após o início do tratamento, de acordo com os critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) versão 1.1, 57,8% dos doentes apresentaram doença estável, 37,8% resposta parcial e 2,2% dos doentes resposta completa. Um doente progrediu após 2 meses de tratamento.

Em 43% (n=9/21) foi pesquisada mutação de resistência T790M após progressão de doença, tendo sido encontrada em 29% dos doentes.

Num *follow-up* mediano de 2,2 anos, ocorreu progressão em 42,9% (n=21) dos doentes após um primeiro TKI-EGFR, com SLP mediano de 17,3 meses [intervalo 1,5-70,5 meses]. Dos doentes tratados com TKI-EGFR de 1ª e 2ª geração (gefitinib, afatinib e erlotinib), 75% progrediram, com uma SLP mediana de 26,9 meses [intervalo 2,3-70,5 meses]. A SLP mediana nos doentes tratados com osimertinib em 1ª linha foi de 15,4 meses [intervalo 1,5-47,2] ($p > 0,05$) (**figura 1**).

Considerando os doentes que apresentaram progressão (n=21), 38,1% foram tratados com osimertinib, 28,6% com quimioterapia, 4,8% manteve terapêutica com TKI-EGFR e realizou com radioterapia dirigida ao local de progressão, 9,5% perderam condições para início de nova linha terapêutica oncológica e foram orientados para consulta de Cuidados Paliativos exclusiva e 19% faleceu antes de iniciar nova linha terapêutica.

Num doente tratado com osimertinib em 1ª linha, objetivou-

Variável	Subgrupo	n	(%)
TKI-EGFR utilizado (n=45)	Osimertinib	25	(55,6)
	Gefitinib	15	(33,3)
	Afatinib	4	(8,9)
	Erlotinib	1	(2,2)
Primeira avaliação de resposta imagiológica* (n=45)	Doença estável	26	(57,8)
	Resposta parcial	17	(37,8)
	Resposta completa	1	(2,2)
	Progressão de doença	1	(2,2)
Tipo de progressão (n=21)	Progressão local-regional	7	(33,3)
	Sistémica (>1 localização)	6	(28,6)
	Cerebral	4	(19,0)
	Sistémica e local	4	(19,0)
Tratamento após progressão com 1º TKI-EGFR (n=21)	Osimertinib	8	(38,1)
	Quimioterapia	6	(28,6)
	Radioterapia local	1	(4,8)
	Cuidados Paliativos	2	(9,5)
Status atual (n=45)	Sob TKI-EGFR	22	(48,9)
	Sob quimioterapia	5	(11,1)
	Falecido	18	(40,0)

* Segundo critérios RECIST 1.1; TKI-EGFR, Inibidores da tirosina cinase dirigido ao EGFR

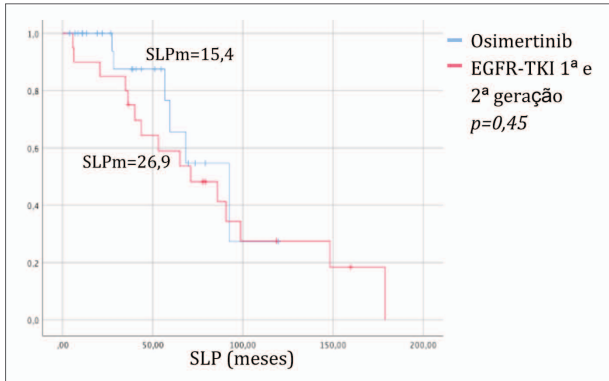


Figura 1. SLP (meses), por EGFR-TKI utilizado

SLP, Sobrevivência Livre de Progressão; SLPm, Sobrevivência Livre de Progressão mediano

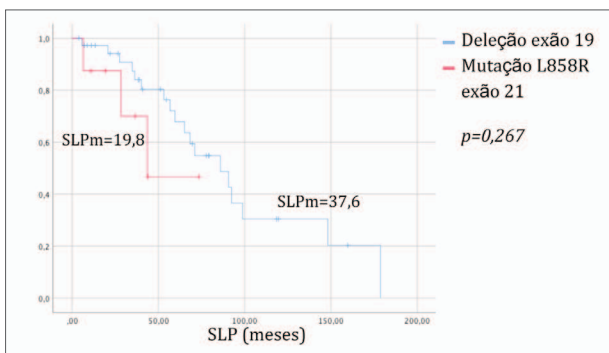


Figura 2. SLP (meses), por EGFRmut

SLP, Sobrevivência Livre de Progressão; SLPm, Sobrevivência Livre de Progressão mediano

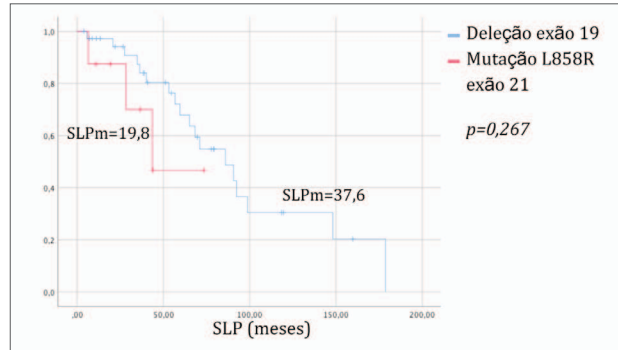


Figura 3. SG, por EGFR-TKI utilizado

SG, Sobrevivência Global; SGM, Sobrevivência Global mediana

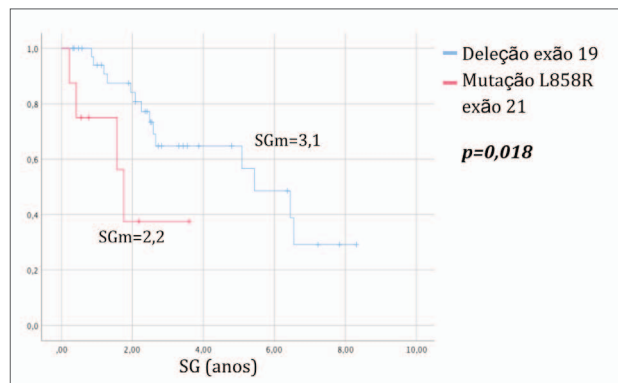


Figura 4. SG, por EGFRmut

SG, Sobrevivência Global; SGM, Sobrevivência Global mediana

-se transformação histológica para carcinoma de pequenas células do pulmão aquando da progressão, tendo este doente realizado quimioterapia subsequente.

Relativamente ao tipo de mutação, observou-se uma SLP mediana de 21,6 meses nos doentes com *del19* e de 12,8 meses nos doentes com *mut21* L858R, diferença que não foi estatisticamente significativa ($p>0,05$) (**figura 2**).

Objetivou-se uma SG mediana de 4,3 anos [intervalo 0,6-7,8 anos]. Os doentes tratados com TKI-EGFR de 1ª e 2ª geração tiveram um SG mediana de 4,4 anos e os doentes tratados com osimertinib tiveram uma SG mediana de 4,2 anos. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p>0,05$) (**figura 3**).

Quando avaliada a SG nos subgrupos de EGFRmut, verificou-se que os doentes com *del19*, tiveram melhor SG mediana (5,2 anos) quando comparado com os doentes com *mut21* L858R (2,1 anos) ($p<0,05$), como se verifica na **figura 4**.

Relativamente ao perfil de toxicidades, verificaram-se toxicidades grau 1 e 2, segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5* (CTCAE-V5) em 75,6% e grau 3 em 22,2%. Não se verificaram toxicidades grau ≥ 4 . As toxicidades grau 1 e 2 mais frequentes foram as cutâneas (28,3%) e do aparelho gastrointestinal (21,7%).

Ocorreram toxicidades grau 3 em 22,2% dos doentes, a maioria do foro gastrointestinal, com 50% dos doentes a apresentarem diarreia. Foi necessário suspender definitivamente o TKI-EGFR em 6,6% dos doentes por toxicidade (1 doente com hepatotoxicidade grau 3, 1 com diarreia grau 3 e 1 com diarreia grau 2 resistente à terapêutica de suporte). Na **tabela 3** estão descritos os eventos adversos registados.

Tabela 3. Eventos adversos registados*.			
Variável	Subgrupo	n	(%)
Grau 1 e 2 (n=46)	Rash cutâneo	13	(28)
	Diarreia	10	(21,7)
	Astenia	7	(15,2)
	Anorexia	3	(6,5)
	Hepatotoxicidade	3	(6,5)
	Trombocitopenia	3	(6,5)
	Paroníquia	3	(6,5)
	Tosse seca	3	(6,5)
	Edema	1	(2,2)
	Grau 3 (n=10)	Diarreia	5
Rash cutâneo		3	(30)
Trombocitopenia		1	(10)
	Hepatotoxicidade	1	(10)

* Segundo CTCAE-V5

Discussão

Neste estudo avaliámos uma amostra de doentes, com 91,1% dos doentes a realizar TKI-EGFR em 1ª linha paliativa, acompanhando a evolução da terapêutica dos doentes com CNPCm com mEGFR.

À semelhança do descrito na literatura, que a maioria dos doentes EGFR mutados são população não fumadora ou com baixa carga tabágica e/ou do sexo feminino.¹⁰

Apesar do prognóstico reservado associado às neoplasias do pulmão em estádios avançados, o aparecimento de alvos terapêuticos, veio revolucionar o estado da arte no tratamento destes doentes, possibilitando, a par com melhores *outcomes*, a realização de terapêuticas paliativas que não a quimioterapia.¹¹

No nosso trabalho, 3 doentes não iniciaram TKI-EGFR em primeira linha por demora na avaliação mutacional, com necessidade de iniciar outro tratamento. Um doente iniciou quimioterapia, uma segunda linha com imunoterapia e, após repetir estudo mutacional por técnica de NGS (*Next-Generation Sequencing*) foi detetada EGFRmut tendo iniciado TKI-EGFR.

A implicação clínica do tipo de EGFRmut identificada tem sido avaliada, conhecendo-se hoje que determinadas mutações no gene EGFR, ao contrário das anteriormente descritas, são preditores de não resposta ao tratamento com TKI-EGFR. A prevalência da *del19* e das *mut21* L858R no nosso estudo aproximam-se das referidas na literatura, com estudos a reportar percentagens entre 50-75% e de 25-35%, para cada mutação, respetivamente.^{12,13} Estudos mostram que a presença destas mutações confere melhores resultados em termos de sobrevivência, com SLP superiores nos doentes sob TKI-EGFR quando comparados com doentes com mutações mais raras.¹⁴ Relativamente à resposta ao tratamento em doentes com *del19* comparativamente à *mut21* L858R, no nosso estudo, quando observados os gráficos de sobrevivência, verifica-se uma tendência para melhores *outcomes*, com SLP de 37,6 meses nos doentes com *del19* comparado a 19,8 meses nos doentes com *mut21* L858R, no entanto sem valor estatisticamente significativo, o que poderá estar relacionado com o pequeno tamanho amostral. Relativamente aos dados de SG, obtivemos resultados com significância estatística com 3,1 anos de SG nos doentes com *del19* versus 2,2 anos nos doentes com *mut21* L858R ($p < 0,05$). Estes resultados são concordantes com o que está reportado na literatura. Uma análise de subgrupos do ensaio *Lux-Lung 3* e *Lux-Lung 6* mostrou benefício na SG dos doentes com *del19* mas não nos doentes com *mut21* L858R.¹⁵

No entanto, independentemente da resposta inicial, sabemos que grande parte dos doentes irão desenvolver resistência ao TKI-EGFR. O mecanismo de resistência mais frequente é a aquisição da mutação T790M no exão 20 do gene EGFR, com prevalências descritas entre 50-60% nos doentes que realizaram TKI-EGFR de 1ª e 2ª geração.⁴ No nosso estudo, apenas nove dos doentes que progrediram sob TKI-EGFR 1ª/2ª geração foram testados para a presença da mutação T790M, tendo sido encontrada em 29% (n=6/21).

Com um *follow-up* mediano de 22,2 meses, verificamos uma SLP mediana de 26,9 meses nos doentes tratados com TKI-EGFR de 1ª/2ª geração e 15,4 meses dos doentes tratados com osimertinib, e uma SG de 4,4 vs 4,1 anos, respetivamente, dados que apesar de sem significância estatística, diferem dos resultados apresentados pelo ensaio FLAURA que mostrou superioridade na utilização do osimertinib em 1ª linha nos doentes com EGFRmut (18,9 meses no grupo tratados com osimertinib vs 10,2 meses no grupo de doentes tratados com TKI-EGFR de 1ª/2ª geração; $p < 0,001$).⁹

Relativamente ao perfil de toxicidades, a diarreia e o *rash* cutâneo foram os eventos adversos mais prevalentes, na maioria grau 1/2, manejáveis e controláveis com tratamento de suporte, também de acordo com um descrito na literatura.¹⁶

Este estudo apresenta limitações, nomeadamente o facto de se tratar de uma pequena amostra de doentes, não permitindo uma análise detalhada de outros fatores prognósticos (além do tipo de mutação EGFR) e preditores de resposta nesta população, bem como viés na apresentação dos resultados de sobrevivência.

Em conclusão, esta análise está de acordo com os benefícios descritos na literatura do tratamento com EGFR-TKI nos doentes com CNPCm com EGFRmut. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no SLP e na SG entre os doentes que fizeram EGFR-TKI de 1ª/2ª geração ou de 3ª geração, mas foi observada uma diferença na SG de acordo com o tipo de EGFRmut identificada, com SG inferiores no subgrupo de doentes com *mut21* L858R.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

IFG: elaboração da ideia, colheita de dados, escrita do artigo.

TF e CC: colheita de dados.

RE, ID, EJ e GS: organização e correção do trabalho.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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 work has not received any contribution grant or scholarship.

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

Referências

- ¹. Lee HJ, Jeong GH, Li H, Kim MS, Kim JS, Park SJ, Han YJ, Lee KH, Kronbichler A, Hong SH, Ghayda RA. Efficacy and safety of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy for advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. DOI: 10.26355/eurev_202110_26993
- ². Garg A, Batra U, Choudhary P, Jain D, Khurana S, Malik PS, Muthu V, Prasad KT, Singh N, Suri T, Mohan A. Clinical predictors of response to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a real-world multicentric cohort analysis from India. *Current Problems in Cancer*. 2020 Jun 1;44(3):100570. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2020.100570
- ³. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations. *Journal of UOEH*. 2019 Jun 1;41(2):153-63. DOI: 10.7888/juoe.41.153
- ⁴. Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature Cancer*. 2021 Apr;2(4):377-91. DOI: 10.1038/s43018-021-00195-8
- ⁵. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007 Mar;7(3):169-81. DOI: 10.1038/nrc2088
- ⁶. Fogli S, Polini B, Re MD, Petrini I, Passaro A, Crucitta S, Rofi E, Danesi R. EGFR-TKIs in non-small-cell lung cancer: focus on clinical pharmacology and mechanisms of resistance. *Pharmacogenomics*. 2018 May 22;19(8):727-40. DOI: 10.2217/pgs-2018-0038
- ⁷. Fu, K., Xie, F., Wang, F. et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *Journal Hematology Oncology*. 2022; 15, 173. DOI: 10.1186/s13045-022-01391-4
- ⁸. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*. 2018 Jan 11;378(2):113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
- ⁹. Lim SM, Syn NL, Cho BC, Soo RA. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer treatment reviews*. 2018 Apr 1;65:1-0. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.02.006
- ¹⁰. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, Heeroma K, Itoh Y, Cornelio G, Yang PC. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology*. 2014 Feb 1;9(2):154-62. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000033
- ¹¹. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: the predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2017 Apr 1;12(4):612-23. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.12.014
- ¹². Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, Gattenloehner S, Fuchs FS, Schulz C, Rieker RJ, Hartmann A. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *British journal of cancer*. 2013 Oct;109(7):1821-8. DOI: 10.1038/bjc.2013.511
- ¹³. Noronha V, Prabhaskar K, Thavamani A, Chougule A, Purandare N, Joshi A, Sharma R, Desai S, Jambekar N, Dutt A, Mulherkar R. EGFR mutations in Indian lung cancer patients: clinical correlation and outcome to EGFR targeted therapy. *PLoS One*. 2013 Apr 19;8(4):e61561. DOI: 10.1371/journal.pone.0061561
- ¹⁴. Fukihara J, Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, Yokoyama T, Hasegawa Y. Clinical predictors of response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Oncology*. 2014;86(2):86-93. DOI: 10.1159/000357129
- ¹⁵. Yang JC, Wu YL, Schuler M. Effect of afatinib on overall survival of patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: outcomes of the two randomised Phase III trials LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2014. DOI: 10.1016/S1473-2045(14)71173-8
- ¹⁶. Melosky B, Hirsh V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs. *Frontiers in oncology*. 2014 Sep 16;4:238. DOI: 10.3389/fonc.2014.00238

Artigo de revisão sistemática

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

Carolina Pereira¹, Sara Magno¹, Isabel Claro²,
Valeriano Leite³, Margarida Brito¹, António Moreira¹

Afilição:

1. Serviço de Oncologia Médica IPOLFG.
2. Serviço de Gastrenterologia IPOLFG.
3. Serviço de Endocrinologia IPOLFG.

ORCID:

Carolina Pereira - 0000-0003-1503-1646

Autor para correspondência:

Serviço de Oncologia Médica do IPOLFG
Rua Professor Lima Basto
1099-023, Lisboa, Portugal
carolinacapuchopereira@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-26

Aceite/Accepted: 2023-05-15

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Tumores neuroendócrinos tratados com análogos da somatostatina em esquema de dose-densidade: experiência de um centro oncológico português

Neuroendocrine tumours treated with dose dense somatostatin analogues: experience of a portuguese cancer center

Resumo

Introdução: Os análogos da somatostatina (SSA) são usados no tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE) pelo efeito anti-proliferativo e anti-secretório. Esquemas de dose-densidade (SSAdd) podem ser úteis em caso de menor eficácia da administração convencional a cada 28 dias, mas existe pouca evidência que suporte esta prática. Com este estudo pretendemos avaliar a efetividade e tolerabilidade de SSAdd nos TNE num contexto de vida real.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com TNE gastroenteropancreáticos ou de primário oculto tratados com SSAdd (administração a cada 21 ou 14 dias) no nosso centro, entre Janeiro 2015 e Dezembro 2021. Os dados foram colhidos através de consulta do processo clínico e as toxicidades graduadas segundo CTCAE versão 5.0. A análise estatística é descritiva.

Resultados: Nove doentes foram tratados com SSAdd neste período: idade mediana 63 anos (53-80), 4 tumores do intestino delgado, 2 tumores do pâncreas e 3 tumores de primário oculto. Todos tinham TNE metastizado. Cinco doentes apresentavam sintomas funcionais. O SSA mais utilizado foi o lanreótido (n=6). O esquema de dose-densidade utilizado foi de 21 dias, após duração de tratamento com SSA em dose convencional mediana de 17,0 meses (0,0-193,0). A maioria obteve estabilização da doença (7 em 9) e controlo dos sintomas funcionais com esta posologia (5 em 5). Verificou-se progressão de doença em 4 doentes (mediana até progressão 13,8 meses [2,2-34,4]) e 2 óbitos (mediana até morte 29,5 meses [9,0-49,9]). Não se registaram toxicidades.

Conclusão: Apesar do reduzido número de doentes, os resultados mostram possibilidade de estabilização da doença e controlo de sintomas funcionais sob SSAdd, quando a posologia convencional se torna insuficiente, sem acréscimo da toxicidade. São necessários estudos prospectivos de maior dimensão para validação destes resultados.

Palavras-chave: Tumores neuroendócrinos, análogos da somatostatina, densidade de dose.

Abstract

Introduction: Somatostatin analogues (SSA) are drugs used to treat neuroendocrine tumours (NET), for their anti-proliferative and anti-secretory effect. Dose dense regimens (SSAdd) can be useful when monthly conventional administration is not effective for adequate disease control, however evidence is lacking to support this practice. We aim to evaluate the efficacy and tolerability of SSAdd in a real-life setting.

Methods: Retrospective study of patients diagnosed with gastroenteropancreatic or occult primary NET treated with SSAdd (2 or 3 weekly administration regimens) in our center, from January 2015 to December 2021. Data were collected from patient records, and toxicities were graded according to CTCAE version 5.0. Statistical analysis is descriptive.

Results: Nine patients were treated with SSAdd during this period: median age 63 years old (53-80), 4 small bowel, 2 pancreatic tumours and 3 occult primary tumours. All patients had metastatic disease. Five patients presented with functional symptoms. Most used SSA was lanreotide (n=6). The used dose dense regimen was 3 weekly administrations, started a median of 17,0 months (0,0-193,0) after treatment with conventional dosage SSA. Most patients achieved stable disease (7 out of 9 patients) and functional symptoms control (5 out of 5 patients). Progression of disease occurred in 4 patients (median time to progression 13,8 months [2,2-34,3]) and 2 patients died (median time to death 29,5 months [9,0-49,9]). No toxicities were registered.

Conclusion: Despite the small sample, our results show that SSAdd can achieve disease control when standard dosage proves to be insufficient, without increasing toxicity. Prospective studies with more patients are needed to validate these results.

Key-words: Neuroendocrine tumours, somatostatin analogues, dose density.

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) gastroenteropancreáticos são os mais frequentemente diagnosticados em estádios avançados e irrecorríveis, estimando-se que 40%-50% se apresentem com metástases à distância.^{1,2} Neste contexto, está indicado tratamento sistémico, tendo os análogos da somatostatina (SSA) um papel importante pelo seu efeito anti-tumoral e anti-secretório, útil para controlo sintomático. O ensaio clínico PROMID³, de fase 3, randomizado e controlado por placebo, demonstrou inicialmente que octreótido 30 mg administrado a cada 28 dias aumentava o tempo mediano até progressão (14,3 versus 6 meses, hazard ratio [HR] = 0,34; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,20-0,59; $p = 0,000072$). O benefício do lanreótido foi posteriormente comprovado no ensaio CLARINET⁴, de fase 3, em que se verificou que a administração de lanreótido 120 mg a cada 28 dias conduzia a um benefício significativo na progressão livre de doença quando comparado com placebo. Os resultados finais deste ensaio foram publicados em 2021, obtendo-se uma sobrevivência livre de progressão mediana de 38,5 meses (IC 95%, 30,9-59,4) versus 18,0 meses com placebo (IC 95%, 12,1-24,0).⁵ Quando esta dosagem convencional é ineficaz, é possível o aumento da dose ou o encurtamento do intervalo de administrações, ou seja, a utilização de um esquema com densidade de dose (SSAdd).^{6,7,8} O CLARINET FORTE⁷ é o primeiro ensaio a estudar de forma prospectiva o papel do lanreótido 120 mg administrado de 14 em 14 dias, no contexto de progressão de doença sob

dose convencional. Um estudo retrospectivo que avaliou SSAdd com administração a cada 21 dias demonstrou benefício na sobrevivência livre de progressão que permitiu adiar outros tratamentos subsequentes mais tóxicos.⁹

Tratando-se de uma doença rara, os outros estudos nesta matéria são retrospectivos ou têm amostras pequenas,⁶ o que torna a interpretação dos resultados e a aplicação na prática clínica de SSAdd desafiante. Com este trabalho pretendemos avaliar a efectividade e a tolerabilidade de SSAdd no contexto de vida real da nossa instituição.

Material e Métodos

Apresentamos um estudo retrospectivo e observacional realizado num centro oncológico português de referência para a patologia em estudo. Foram identificados todos os doentes que iniciaram tratamento com SSAdd no período compreendido entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2021 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Foram incluídos os doentes com mais de 18 anos, com diagnóstico histológico confirmado de tumor neuroendócrino de origem gastroenteropancreática ou de primário oculto, submetidos a tratamento com SSAdd (administração a cada 14 ou a cada 21 dias), que tinham sido previamente tratados e com progressão clínica e/ou imagiológica com SSA em dose convencional (SSAdc), administrado a cada 28 dias, e que tivessem pelo menos um mês de administração de SSAdd durante o período do estudo.

Foram colhidos dados relativos às características demográficas da população, características da doença (localização do tumor primário, grau de diferenciação, extensão da doença à data de início do tratamento, presença de sintomas funcionais), os tratamentos realizados (SSA utilizado e posologia da dose-densidade) e eventos adversos clinicamente relevantes (graduados segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 5.0).

Tendo em conta a natureza frequentemente indolente dos tumores neuroendócrinos, foram considerados como *co-endpoints* primários a taxa de estabilização da doença e do controlo de sintomas funcionais, por critérios clínicos e/ou imagiológicos. Foram considerados os seguintes endpoints secundários: tempo até progressão de doença (definido com o tempo desde início de SSAdd até documentação de progressão de doença ou morte por qualquer causa), tempo até óbito (definido com o tempo desde início de SSAdd até morte por qualquer causa) e perfil de segurança. A análise estatística foi descritiva e realizada com apoio do *software* Microsoft® Excel®.

A metodologia deste estudo foi aprovada pela Comissão de Ética da instituição. Os dados foram colhidos a partir da consulta de processos clínicos, com ocultação dos dados identificadores dos doentes. Os resultados são apresentados de forma agregada, sem compromisso do direito à confidencialidade. Foi dispensada a obtenção de consentimento informado,

dado que tratar-se de um estudo retrospectivo com colheita apenas dos dados discriminados previamente e que não implica qualquer intervenção no curso clínico dos doentes.

Resultados

Dos doentes tratados com SSA entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2021 na nossa instituição, apenas nove cumpriam todos os critérios de inclusão descritos. As características demográficas da população e características da evolução da doença são apresentadas em detalhe na **Tabela 1**. A maioria dos doentes era do sexo feminino (n=7), e a idade mediana foi 63 anos (intervalo 53 aos 80 anos). A localização do tumor primário mais frequente foi o intestino delgado (n=4), seguido de primários ocultos (n=3) e do pâncreas (n=2). Cinco doentes tinham tumores moderadamente diferenciados (G2) os restantes eram bem diferenciados (G1, n=4). Todos os doentes apresentavam metastização à distância à data de início de SSAdd, nomeadamente hepática.

O motivo de escalada terapêutica para esquema SSAdd foi progressão imagiológica documentada (n=7) e progressão clínica com agravamento de sintomas funcionais (n=2). O total de doentes que apresentavam sintomas funcionais sob SSAdc foi cinco, nomeadamente síndrome carcinóide, que se pode caracterizar por afrontamentos e diarreia.

O SSA mais utilizado foi o lanreótido (n=6) e o esquema de dose-densidade utilizado em todos os doentes incluídos foi o de 21 dias. Nenhum doente foi proposto para SSAdd com administração quinzenal nem aumento da dose do SSA com administração mensal. A duração mediana do tratamento com SSAdc antes do esquema de dose densidade foi 17,0 meses (intervalo 0,0 a 193,0 meses). De notar que um doente foi tratado desde início com SSAdd a cada 21 dias por sintomas funcionais graves. Apenas dois doentes foram submetidos a outra linha terapêutica prévia, excluindo o SSAdc – um doente tratado com quimioterapia e outro doente tratado com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

O tempo de *follow-up* mediano para o curso de tratamento em estudo foi 19,3 meses (intervalo 3,0 a 49,9 meses). Obteve-se estabilização da doença na maioria dos doentes com escalada terapêutica para o esquema de dose-densidade (n=7). Os sintomas funcionais foram controlados nos cinco doentes com esta manifestação.

Verificou-se progressão de doença sob SSAdd em quatro doentes, com tempo até progressão mediano de 13,8 meses (intervalo 2,2 a 34,4 meses). Cinco doentes mantêm actualmente o tratamento, com duração mediana de 19,3 meses (intervalo 3,0 a 34,4 meses). Dos doentes que progrediram, estavam incluídos aqueles que tinham realizado quimioterapia e ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE previamente, verificando-se um tempo até progressão sob SSAdd de 2,2 e 6,9 meses, respectivamente.

Durante o período do estudo verificaram-se dois óbitos, com um tempo mediano até à morte de 29,5 meses (intervalo 9,0 a 49,9 meses).

Durante todo o período do estudo não foram registadas toxicidades clinicamente relevantes relacionadas com o SSA administrado em esquemas de dose-densidade.

Tabela 1. Características da população sob SSAdd.

Características (n=9)	
Idade mediana (intervalo), anos	63 (53-80)
Sexo feminino, n	7
ECOG^a performance status, n	
0-1	4
Desconhecido	5
Grau tumoral, n	
Grau 1	3
Grau 2	6
Índice proliferativo (Ki-67), n	
< 3	3
3-20	5
Não determinado	1
Local de metastização, n	
Hepática	8
Óssea	3
Ganglionar	3
Elevação de biomarcadores^b à data de diagnóstico, n	
Cromogranina A	6
NSE ^c	3
5-HIAA ^d urinário	2
Cirurgia ao tumor primário, n	3
Linhas de tratamento sistémico prévio a SSAdd^{e, f}, n	
0	7
1	2g
Duração de SSA em dose convencional prévio, mediana (intervalo), meses	17,0 (0,0-193,0)
< 12 meses, n	4
12-60 meses, n	4
> 60 meses, n	1
Motivo de início de SSAdd, n	
Progressão imagiológica	7
Progressão clínica	2

^a ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ^b Relativamente aos valores de referência do laboratório da nossa instituição; ^c NSE, enolase específica de neurónio; ^d 5-HIAA, ácido 5-hidroxi-indolacético; ^e SSAdd, análogo da somatostatina em esquema de dose densidade; ^f Excluindo tratamento com SSA em dose convencional; ^g Um doente cumpriu quimioterapia e um doente cumpriu ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

Discussão

As características da população descrita correspondem às esperadas para este tipo de neoplasia no que respeita à localização do tumor primário e da doença metastática, grau de diferenciação tumoral e tempo de tratamento com SSAdc, apesar do predomínio do sexo feminino na nossa população.^{1,7} A proporção de doentes com sintomas funcionais, nomeadamente síndrome carcinóide, foi elevada. O benefício clínico obtido nestes doentes, com impacto na qualidade de vida, reforça o papel do tratamento com SSAdd.

Poucos estudos incluíram doentes submetidos a tratamento sistémico previamente, além de SSAdc.⁶ Um doente da nossa população tinha sido submetido previamente a quimioterapia no contexto de doença metastática e manteve-se pouco tempo sob SSAdd (tempo até progressão 2,2 meses), levantando a hipótese que poderá pertencer a um subgrupo com doença mais agressiva e que poderá beneficiar menos desta abordagem. Um outro doente foi previamente submetido a tratamento com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, tendo-se mantido sob SSAdd durante 6,9 meses com estabilidade de doença, o que espelha os resultados expectáveis para esta população. De acordo com estes resultados, o tratamento com SSAdd parece ser viável e útil mesmo após diferentes tipos de terapêuticas prévias, apesar de não ser a sequenciação terapêutica mais convencional.^{1,8}

Tal como na maioria dos restantes estudos de SSAdd em TNE, o critério para escalada terapêutica para SSAdd foi progressão de doença lenta ou sintomas funcionais mal controlados sob SSAdc. Inclusivamente, um doente da nossa população iniciou tratamento por SSA com administração a cada 21 dias por sintomas funcionais e obteve controlo sintomático.

O ensaio clínico de braço único, de fase 2, CLARINET FORTE⁷, avaliou a eficácia e tolerabilidade de lanreótido autogel em alta dose (120 mg administrados a cada 14 dias) no tratamento de 99 doentes com TNE avançados do intestino delgado e pâncreas. Foi demonstrada uma sobrevivência livre de progressão mediana de 8,3 meses (IC 95%, 5,6-11,1) no caso de TNE do intestino delgado e de 5,6 meses (IC 95%, 5,5-8,3) nos tumores pancreáticos. Já um estudo retrospectivo de Diamantopoulos e colegas,⁹ que incluiu 105 doentes tratados com octreótido 30 mg ou lanreótido 120 mg administrados a cada 3 semanas reportou uma taxa de controlo de sintomas funcionais de 55%, taxa de controlo da doença de 50% (resposta parcial radiológica ou doença estável) e sobrevivência livre de progressão média de 25,0 meses (IC 95%, 16,9-33,1).

O nosso estudo demonstrou um tempo até progressão mediana de 13,8 meses, com um intervalo bastante largo, entre 2,2 a 34,4 meses. Contudo, estes resultados não podem ser diretamente comparados com os referidos em publicações anteriormente, e a mediana de sobrevivência livre de progressão ainda não foi atingida na nossa população. O intervalo largo de tempo até progressão no nosso estudo pode ser justificado pela heterogeneidade da nossa população, pois a amostra pequena não permitiu fazer distinção entre subgrupos, por exemplo quanto à localização do tumor primário, que é um factor de prognóstico estabelecido na doença avançada.¹

À semelhança dos resultados do CLARINET FORTE e do estudo de Diamantopoulos, a melhor resposta obtida foi doença estável (n=7). Quatro doentes da nossa população mantêm-se sob SSAdd há mais de 11 meses, sem evidência de progressão. Destes, três doentes já tinham cumprido mais de dois anos de SSAdc previamente.

No nosso estudo não se verificaram toxicidades clinicamente relevantes decorrentes do aumento da dose de SSA. Estes fár-

macos são geralmente bem tolerados e raramente se associam a eventos adversos graves,¹ e o perfil de segurança parece manter-se mesmo em esquemas de dose-densidade. Tratando-se de um estudo retrospectivo, pode ser subestimada a ocorrência de toxicidades de baixo grau, pelo que se admite viés de relato, e que tentamos diminuir ao considerar apenas os eventos adversos clinicamente relevantes.

A interpretação dos resultados deste estudo é dificultada pelo reduzido número de amostra, associada à raridade dos tumores neuroendócrinos e pela sua natureza indolente. Por outro lado, uma vez que os tempos de avaliação radiográfica não estão protocolados, o tempo até progressão pode estar sobrestimado neste estudo.

Apesar destas limitações, considerando o impacto no prognóstico e na qualidade de vida dos doentes com doença avançada progressiva, e pelo facto de existirem poucos dados que suportem o uso de SSAdd, consideramos relevante a partilha da experiência do nosso centro.

São necessários mais estudos prospectivos e de maior dimensão para validar estes resultados e a utilização de SSAdd nos TNE lentamente progressivos e/ ou sintomáticos.

Será ainda útil incluir doentes submetidos a outros tratamentos em contexto de doença avançada (como quimioterapia, terapêuticas alvo e ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE), apesar de ser mais frequente e consensual a utilização de SSA mais precocemente que estas alternativas. Estudos futuros deverão ainda tentar esclarecer que subgrupos de doentes beneficiam mais de SSAdd, para uma melhor selecção de doentes e sequenciação de tratamentos mais personalizada.

Conclusão

Este estudo retrospectivo de TNE gastroenteropancreáticos ou de primário oculto mostra que a utilização de SSA em dose-densidade, como a redução do intervalo entre administrações, pode conduzir à estabilização da doença e controlo sintomático, no caso de progressão lenta sob SSA em dose convencional. A toxicidade associada a estes esquemas é muito reduzida, e neste estudo não se verificaram quaisquer eventos adversos clinicamente relevantes. O benefício clínico poderá ser de longa duração, pelo que potencialmente se poderá adiar significativamente o início de tratamentos subsequentes com maior toxicidade.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

CP: Definição do conceito, desenho do estudo, aquisição e análise dos dados, interpretação de resultados, redação do artigo.

SM: Aquisição e análise dos dados, interpretação de resultados, redação do artigo.

IC e VL: Aprovação do artigo.

MB: Definição do conceito, desenho do estudo, aprovação do artigo.

AM: Definição do conceito, aprovação do relatório.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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 work has not received any contribution grant or scholarship.

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

Referências

- Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
- Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167.
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- Caplin ME, Pavel M, Wikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
- Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Wikla JB, Sedláková E, Thanh XT, et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine.* 2021;71(2):502-513. doi: 10.1007/s12020-020-02475-2.
- Sharp AJ, Hayes AR, Grossman A. High-dose Somatostatin Analogues for Progressive Neuroendocrine Tumours. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):93-95. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.93.
- Pavel M, Wikla JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer.* 2021;157:403-414. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.056.
- Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017;46(6):707-714. doi: 10.1097/MPA.0000000000000850.
- Diamantopoulos LN, Laskaratos FM, Kalligeros M, Shah R, Navalkisoor S, Gnanasegaran G, et al. Antiproliferative Effect of Above-Label Doses of Somatostatin Analogs for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):650-659. doi: 10.1159/000509420.

Artigo de revisão sistemática

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

© Vera Pires¹, Maria Teixeira¹, João Gonçalves², Rute Varela¹

Afiliação:

1. Farmacêuticas. Serviço Farmacêutico, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Portugal
2. Professor, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

ORCID:

Vera Pires - 0009-0006-0693-6901

Autor para correspondência:

Vera Pires
Serviços Farmacêuticos
Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE.
R. Prof. Lima Basto 1099-023, Lisboa, Portugal
vpres@ipolisboa.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-01-30

Aceite/Accepted: 2023-04-22

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Impacto Económico da Dose Fixa de Nivolumab e Pembrolizumab numa Instituição Oncológica - Comparação do impacto económico de 3 estratégias de cálculo de dose do Nivolumab Pembrolizumab.

Economic Impact of Fixed Dose of Nivolumab and Pembrolizumab in a Oncological Institution

Resumo

Introdução: Pembrolizumab (P) e Nivolumab (N) são anti-PD-1 altamente seletivos usados no tratamento de vários tipos de cancro. Inicialmente, foram desenvolvidos usando doses com base no peso. Recentemente, regimes de dose fixa foram comercializados com pesos de referência superiores aos pesos da prática de rotina (Bayle *et al* 2019; Mukherjee *et al* 2018). Isto pode levar a uma toxicidade financeira importante. (Bayle *et al* 2019; Mukherjee *et al* 2018) O objetivo deste estudo foi comparar o impacto económico da Dose Fixa (FD) versus Dose Personalizada (DP) na nossa população e analisar a introdução da estratégia Dose Banding (DB).

Métodos: A análise do impacto económico foi realizada usando dados do mundo real do banco de dados da nossa Instituição, incluindo pacientes tratados com Nivolumab ou Pembrolizumab antes da aprovação de regimes de dose fixa na Europa. Calculamos o número total de miligramas (mg) utilizados em DP, DF e DB por tratamento/ciclo e comparamos as 3 estratégias.

Resultados: Um total de 120 pacientes diagnosticados com melanoma e cancro do pulmão foram incluídos no estudo, durante 10 meses. 82 pacientes foram tratados com Pembrolizumab e 40 com Nivolumab. O peso médio foi de 71,2Kg e 70,9Kg, respetivamente. A dose média/doente para a DP é de 142,6 mg para P e de 212,4 mg para N. Para estes doentes e por tratamento/ciclo, o custo extra atribuível à DF teria sido de 94.180€, mais 40,3% para o Pembrolizumab e 12.588€, mais 33% para o Nivolumab, em comparação com DP. Nas mesmas condições, a poupança atribuível à estratégia DB teria sido de 5.320€, menos 2,3% para P e 3.492€, menos 3,6% para N, face à DP.

Conclusão: Utilizando os dados de nossa Instituição, encontramos evidências de que o regime DF resulta num aumento de custos em relação à DP.

Palavras-chave: Nivolumab; Pembrolizumab; anti-PD-1; Dose Banding; Dose Fixa.

Abstract

Introduction: Pembrolizumab (P) and Nivolumab (N) are highly selective anti-PD-1 used in the treatment of multiple cancers. Initially, they were developed using weight-based regimen doses. Recently, fixed-dose regimens were commercialized with reference weights higher than weight's in routine practice (Bayle *et al* 2019; Mukherjee *et al* 2018). This may lead to an important financial toxicity. (Bayle *et al* 2019; Mukherjee *et al* 2018) The aim of this study was to compare the economic impact of Fixed Dose (FD) vs Personalized Dose (PD) in our population and analyze the introduction of the Dose Banding (DB) strategy.

Methods: Economic impact analysis was performed using real-world data from our Institution database including patients treated with either Nivolumab or Pembrolizumab before the approval of fixed-dosing regimens in Europe. We calculated the total number of milligrams (mg) used in PD, FD and DB for treatment/cycle and compared the 3 strategies.

Results: A total of 120 patients diagnosed with both melanoma and lung cancer were included in the study, for 10 months. 82 patients were treated with Pembrolizumab and 40 with Nivolumab. The mean weight was 71,2Kg and 70,9 Kg, respectively. The mean dose/patient for the PD is 142.6 mg for P and for 212.4mg for N. For these patients and per treatment/cycle, the extra cost attributable to FD would have amounted to 94.180€, plus 40,3% for Pembrolizumab and 12.588€, plus 33% for Nivolumab, compared to PD. Under the same conditions, the savings attributable to the DB strategy would have been 5.320€, 2.3% less for P and 3.492€, less 3,6% for N, compared to PD.

Conclusion: Using data from our Institution, we found evidence that the FD regime results in an increase in costs compared to PD.

Key-words: Nivolumab; Pembrolizumab; anti-PD-1; Dose Banding; Fixe Dose.

Introdução

O panorama do tratamento oncológico mudou consideravelmente na última década devido a uma compreensão mais profunda da biologia do tumor e das suas interações a nível molecular. (Agrawal *et al* 2016)

Uma das principais descobertas da última década foi o desenvolvimento e uso da imunoterapia, nomeadamente os inibidores dos checkpoints imunitários (ICI) (Daniel Goldstein 2018). Estes têm produzido melhorias robustas e duradoras sem precedentes na sobrevivência livre de progressão, na sobrevida geral e nas taxas de resposta de muitos doentes com cancro. (Zahra R. Kelly 2019) Entre os ICIs atualmente disponíveis na Europa, o Nivolumab e Pembrolizumab, são os mais utilizados. (Bayle *et al* 2019). São anticorpos monoclonais, que se ligam aos recetores de morte programada-1 (PD-1) das células T e bloqueiam a interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária das células T. (ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO n.d.; ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO n.d.) A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e também pelas células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. Desta forma o Nivolumab e o Pembrolizumab potenciam a resposta das células T, incluindo a resposta anti-tumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. (ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS

DO MEDICAMENTO n.d.; ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO n.d.)

Atualmente, cerca de 50% dos doentes com cancro avançado são elegíveis para realizar tratamento com estes medicamentos em algum momento da sua doença. (Hall *et al* 2020) Esta percentagem irá certamente aumentar com os resultados dos mais de 2.000 ensaios clínicos atualmente em recrutamento. (Hall *et al* 2020) Também com o surgimento de novas estratégias de combinação promissoras, espera-se que os ICIs continuem a ser um pilar de muitos tratamentos oncológicos no futuro. (Gilbar and Davis 2021) Michiel Zietse, *et al*, previa em 2022 uma taxa de crescimento anual de cerca de 18% na utilização de ICI's nos Estados Unidos da América (EUA), resultando num custo total global de US\$ 40 bilhões em 2025. (Michiel Zietse, *et al*) Em Portugal o Pembrolizumab e Nivolumab, são segundo o INFARMED, a 4ª e a 7ª substâncias ativas com maior aumento da despesa com medicamentos em 2021. Neste ano, o custo com estes dois fármacos correspondeu a 55,9% do valor total gasto com medicamentos (com indicação oncológica) em Portugal, com valores a rondar os 42,3 M€ e 27,5 M€ respetivamente. (INFARMED 2021)

Até novembro de 2022, o Pembrolizumab foi o 3º medicamento com maior aumento de despesa (INFARMED 2022) com um valor de 54,3 M€, correspondendo a um aumento de 38,4% (+15,1M€) relativamente a 2021. Ficou ainda, em 2º lugar no que se refere a substâncias ativas com maiores encargos e, o Nivolumab em 7º com valores de 23,6 M€. (INFARMED 2022)

Nos primeiros ensaios clínicos randomizados do Pembrolizumab e Nivolumab no tratamento do melanoma e do carcinoma do pulmão foram utilizadas doses baseadas no peso. (Bayle *et al* 2019; Hall *et al* 2020; Robert *et al* 2014) Com base nos ensaios de melanoma metastático, a FDA¹ aprovou o Pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas em setembro de 2014 e, o Nivolumab na dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas em outubro de 2014. Posteriormente, a FDA aprovou ambos os medicamentos para o tratamento do cancro do pulmão não pequenas células com as mesmas doses baseadas no peso. (Gilbar and Davis 2021; Hall *et al* 2020)

Em 2018, sem realizar novos ensaios clínicos, comparando diretamente a eficácia e segurança desses novos esquemas de dosagem, a autorização de comercialização de Nivolumab e Pembrolizumab foi alterada de dose personalizada (ou dose por peso) para dose fixa pela FDA e pela EMA². Esta alteração foi feita com base em estudos farmacológicos e farmacocinéticos (Freshwater *et al*, 2017; Zhao *et al*, 2017) realizados pelo laboratório que comercializa estes medicamentos. O Nivolumab foi aprovado nos EUA e na Europa na dose de 240 mg e 480 mg a cada 2 ou 4 semanas, respetivamente, que corresponde à dose personalizada para um doente com 80 kg. Da mesma forma o Pembrolizumab foi aprovado na dose de 200 mg a cada 3 semanas, correspondendo à dose com base no peso para um doente de 100 kg. (Bayle *et al* 2019; Clarenne *et al* 2020)

¹ FDA – Food and Drug Administration; ² EMA – Agência Europeia do Medicamento

Em ensaios clínicos anteriores, estratégias alternativas de dose personalizada foram usadas com segurança e eficácia equivalentes. Estudos mais recentes, não encontraram diferenças na eficácia entre as doses fixas aprovadas e nas doses baseadas no peso. (Hall *et al* 2020) A bibliografia consultada demonstrou que a mudança de doses baseadas no peso para doses fixas provoca aumento de custos. (Bayle *et al* 2019; Goldstein *et al* 2017; Hall *et al* 2020)

Assim, colocamos a hipótese de a utilização de dose fixa ser uma dose excessiva nos doentes da nossa Instituição, tendo em conta que o peso médio em Portugal é de 72,6 kg (NCD Risk Factor Collaboration 2019) e, deste modo contribuir para um aumento da toxicidade financeira.

O objetivo deste estudo é analisar o potencial impacto económico da utilização da dose personalizada (ou por peso), relativamente à dose fixa. Utilizando dados de vida real da nossa Instituição antes da transição para a dose fixa e, ainda analisar o impacto na introdução da estratégia da *dose banding* (DB).

	Nivolumab	Pembrolizumab
Dose Peso corporal (mg/kg)	3 - Q2W*	2 - Q3W**
Dose Fixa (mg)	240 - Q2W	200 - Q3W
	480 - Q4W***	400 - Q3W
Peso corporal - dose fixa (kg)	80	100
Frascos disponíveis (mg)	40, 100	100

* Q2W (2/2 Semanas), ** Q3W(3/3 semanas), *** Q4W (4/4 semanas)

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico, que incluiu todos os doentes adultos, que iniciaram ou continuaram Pembrolizumab ou Nivolumab em monoterapia, entre março e dezembro de 2018 (10 meses).

A informação necessária foi obtida por consulta do processo clínico eletrónico, tendo sido registados os seguintes dados: diagnóstico, idade, peso, data do tratamento e número de ciclos realizados. Excluimos as doses de Nivolumab administradas concomitantemente com o Ipilimumab, visto serem inferiores a 3mg/Kg e, os doentes em ensaios clínicos.

Foi usada estatística descritiva para as variáveis em estudo e, o cálculo da dose de Pembrolizumab e Nivolumab foi realizado com base no peso dos doentes disponíveis no programa informático.

Calculámos o número de miligramas (mg) total, utilizadas na dose personalizada para um ciclo, e estimamos a dose que seria administrada se os doentes fizessem a dose fixa e dose banding. Tendo em conta a dose real administrada em (mg/kg) analisamos a diferença estimada para o regime de dose fixa e *dose banding* para cada um dos medicamentos, comparando o impacto na dose e, o impacto económico entre as 3 estratégias.

Esta análise foi realizada antes da aprovação dos regimes de dose fixa na Europa e, assumimos um preço constante tanto para o Nivolumab como para o Pembrolizumab.

A *dose banding* é um sistema de padronização pelo qual as doses calculadas em função peso, são arredondadas por excesso ou por defeito para doses padrão pré-determinadas. (NHS 10AD, n.d.; NHS England Medicines Optimisation Clinical Reference Group 2016). Foi considerada uma variação máxima de $\pm 10\%$ entre a dose exata prescrita e a dose ajustada, tendo em conta o tamanho de frascos disponíveis do Pembrolizumab e do Nivolumab, para que o desperdício de medicamento não utilizado, fosse minimizado. Usamos como referência as “*National Dose Banding Table*” do NHS England para o cálculo dos intervalos de dose banding. (NHS 10AD, n.d.; NHS England Medicines Optimisation Clinical Reference Group 2016)

Para o nosso estudo, utilizamos frascos de Pembrolizumab de 50 mg/frasco e 100 mg e 40 mg/frasco do Nivolumab. Os cálculos foram feitos com os preços de aquisição dos medicamentos em 2018, 20 €/mg e 12€/mg, respetivamente.

Para o cálculo da utilização destes dois fármacos tivemos em conta a “partilha de frascos” ou o seu reaproveitamento, alcançando-se o uso completo dos frascos. Não incluímos os custos indiretos.

Resultados

Durante os 10 meses em que decorreu o estudo, incluímos 120 doentes que realizaram terapêutica com ICI's. 82 doentes foram tratados com Pembrolizumab (56 homens/26 mulheres), com um peso médio de 71,3 Kg [43 kg ; 98 kg]. Destes, 51,2% (n=42) tinham diagnóstico de melanoma e 48,8% (n=40) cancro do pulmão.

Relativamente ao Nivolumab, foram identificados 38 doentes (25 homens/13 mulheres), com um peso médio 70,9 Kg [45 ; 115]. Destes, 15,8% (n=6) tinham diagnóstico de melanoma 84,2% (n=32), tinham diagnóstico de cancro do pulmão.

	Pembrolizumab	Nivolumab	Total
Nº DOENTES	82	38	120
SEXO, (%)	56	25	81
MASCULINO	(68,3%)	(65,8%)	(67,5%)
IDADE*, ANOS (MIN-MAX)	65,7 [38;88]	63,7 [44;81]	65,4 [38;88]
PESO*, KG (MIN-MAX)	71,3 [43;98]	70,9 [45;115]	71,2 [43;115]
DIAGNÓSTICO, n (%)			
PULMÃO	40 (48,8%)	32 (84,2%)	72(60%)
MELANOMA	42 (51,2%)	6 (15,8%)	48 (40%)

* média

Pembrolizumab

Relativamente ao Pembrolizumab, a dose média/doente da Dose Personalizada (DP) é 142,6 mg [86 mg;196 mg] e com a estratégia da *dose banding* é 139,3 mg [80mg;200mg].

Tabela 3. Dose e Impacto económico Pembrolizumab.

Pembro (n=82) 1 ciclo	Dose média/doente (mg)	Custo médio/doente (€)	Total mg prescritos (mg)	Custo total (€)	Diferença custos vs DP (€)	Diferença custos vs DP (%)
DP (min-max)	142,6 [86- 196]	2 853	11 691	233 820	-	-
DB ^a (min-max)	139,3 [80-340]	2 787	11 425	228 500	-5 320	-2,3
DF ^a	200	4 000	16 400	328 000	+94 180	+40,3

DP: Dose personalizada, DB: “Dose banding”, DF: Dose fixa

^a Estimado

Nota: para o cálculo desta estimativa foi considerado o peso médio 71,3 Kg, 82 doentes, 1 ciclo.

Analisando a **Tabela 3**, apuramos que, para 1 ciclo (n= 82 doentes) foram prescritas com dose personalizada 11.691 mg, que corresponde a 233.820€. Simulando a dose fixa para os mesmos doentes, seriam prescritas um total de 16.400mg, o que representa um valor de 328.000 €. Estes valores constituem um potencial aumento dos custos de 40,3% (94.180€). Com a estratégia de *dose banding* seriam prescritas 11.425mg, o que representa um valor de 228.500€ e observando-se uma potencial diminuição de custos de 2.3% (5.320€).

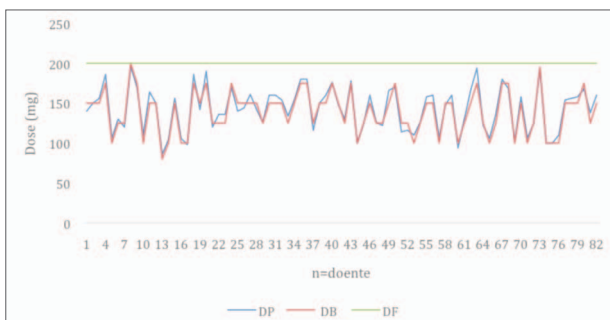


Gráfico 1. Dose/doente - 3 estratégias de dose Pembrolizumab

DP: Dose personalizada, DB: “Dose Banding”, DF: Dose fixa

O **gráfico 1** representa a dose de Pembrolizumab que cada doente realizou considerando as 3 estratégias. Observamos que, em média, os doentes realizaram mais 57,4 mg [4mg; 114 mg], ou seja, em média mais 46% [2%; 132,6%] de fármaco se fizessem dose fixa *versus* DP. Relativamente à estratégia de “*dose banding*”, verificamos que os doentes fariam em média menos 3,2 mg [-19 mg; 11 mg], o que corresponde a menos 2,3% [-9,8%; 9,6%] de fármaco, do que se fizessem DP.

Nivolumab

No que diz respeito ao Nivolumab, verificamos que a dose média/doente da dose personalizada é de 212,4mg e do dose banding 204,7 mg.

Relativamente ao impacto económico, apuramos que para 1 ciclo (n=38 doentes) foram prescritas com a dose personalizada, 8.071 mg o que corresponde a 96.852€. Simulando a dose fixa para os mesmos doentes, seriam prescritas no total 9.120 mg, representa um valor de 109.440€ e, um potencial aumento dos custos de 13% (12.588€) vs DP. Com o regime de *dose banding* seriam prescritas 7.780 mg o que representa 93.360€ e uma potencial poupança de 3,6% (3.492€) vs DP.

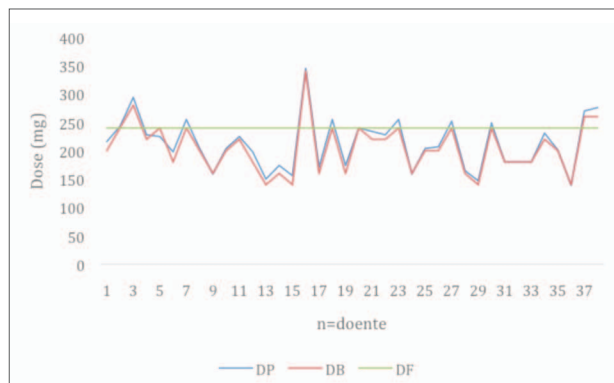


Gráfico 2. Dose/doente - 3 estratégias de dose Nivolumab

DP: Dose personalizada, DB: “Dose Banding”, DF: Dose fixa

No **gráfico 2**, estão representadas as doses de Nivolumab que cada doente realizou considerando as 3 estratégias. Observamos que, em média, os doentes fazem mais 27,6 mg [-105mg;101mg], ou seja, em média mais 13% [-30,4%;

Tabela 4. Dose e Impacto económico estimado para Nivolumab.

Nivo n=38 1 ciclo	Dose média/doente (mg)	Custo médio/doente (€)	Total mg prescritos (mg)	Custo total (€)	Diferença custos vs DP (€)	Diferença custos vs DP (%)
DP (min-max)	212,4 [139-345]	2 549	8 071	96 852	-	-
DB ^a (min-max)	204,7 [140-340]	2 456	7 780	93 360	-3 492	-3,6
DF ^a	240	2 880	9 120	109 440	+12 588	+13

DP: Dose personalizada, DB: “Dose banding”, DF: Dose fixa

^a Estimado

Nota: para o cálculo desta estimativa foi considerado o peso médio 70,9 Kg de 38 doentes, 1 ciclo.

72,7%] de fármaco se fizerem dose fixa e, em média menos 7,7 mg [-18mg;15mg], o que corresponde a menos 3,6% [-10,3%;6,7%] de fármaco com a estratégia da *dose banding*, relativamente à DP.

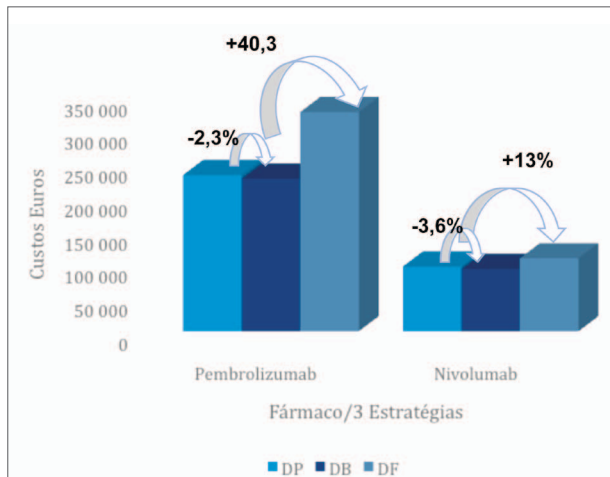


Gráfico 3. Impacto económico das 3 estratégias no Pembrolizumab e Nivolumab.

DP: Dose personalizada, DB: "Dose Banding", DF: Dose fixa

Discussão

Os ICI's revolucionaram o tratamento de muitas doenças malignas, oferecendo respostas duradoras e melhor sobrevivência para muitos doentes em vários tipos de tumores mas têm suscitado uma preocupação crescente, quanto ao custo da sua utilização. (Ratain and Goldstein 2018). Embora não haja dúvida que estes fármacos são altamente eficazes para alguns doentes, é urgente encontrar estratégias que permitam continuar a tratar os doentes com eficácia e segurança, mas ao mesmo tempo sejam sustentáveis para o Sistema Nacional de Saúde.

Os resultados do nosso estudo permitiram confirmar a hipótese que, a dose fixa é excessiva na maioria dos doentes da nossa Instituição, tanto para o Nivolumab como para o Pembrolizumab.

Verificamos ainda que, a adoção do regime de dose fixa resulta num acréscimo de dose média administrada de 40,3% de fármaco no Pembrolizumab e 13% no caso do Nivolumab. Esta situação deve-se ao facto da diferença entre o peso médio real dos doentes da nossa Instituição e o peso teórico escolhido para regimes de dose fixa ser 71,3Kg vs 100 kg e 70,9 Kg vs 80 Kg respetivamente. (CADTH 2019; Clarenne et al. 2020)

Múltiplos ensaios clínicos demonstraram que o aumento da dose de Pembrolizumab não tem efeito estatisticamente significativo na resposta terapêutica. Robert *et al* (Robert *et al* c2015) comparou Pembrolizumab em doses de 2 mg/kg a cada 3 semanas e 10 mg/kg a cada 3 semanas em 173 doentes com melanoma avançado, a Taxa Resposta Objetiva (TRO) foi idêntica (26%) para ambos os grupos. Ribas *et al* comparou

as mesmas doses em 540 doentes com melanoma refratário a Ipilimumab, mostrando que a sobrevivência sem progressão foi semelhante (2,9 v 2,9 meses) e o TRO também era similar (21% v 26%). (Ribas *et al* 2016)

Estes resultados podem ser explicados pela ocupação do recetor PD-1 em células periféricas que foram avaliadas como parte dos ensaios de fase I com Pembrolizumab (Callahan and Wolchok 2013; Patnaik *et al* 2015) onde se verificou que a ligação ao alvo era independente da dose de 0,1 a 10 mg/kg. A saturação farmacodinâmica, definida como a incapacidade do Pembrolizumab aumentar a produção IL-2 foi avaliada no KEYNOTE-001 que estudou as doses de 1, 3 e 10 mg/kg. Através da estimulação *ex vivo* de IL-2 para determinar a ocupação do recetor PD-1, mostrou-se uma saturação de 95% do alvo com uma única dose de 1 mg/kg. As doses mais elevadas aumentaram a concentração do soro sem alterações significativas na saturação do recetor, e as doses ainda mais baixas também mostraram uma elevada saturação de aproximadamente 90% para 0,5 mg/kg e 80% para 0,2 mg/kg. (Elassaiss-Schaap *et al* 2017) A simulação farmacocinética realizada pela empresa fabricante também demonstrou uma saturação de 95% do PD-1 com a dosagem a 0,8 mg/kg a cada 3 semanas. (Elassaiss-Schaap *et al* 2017)

Por outro lado, também está estabelecido que a eliminação plasmática dos anticorpos monoclonais é muito mais rápida em doentes com carga tumoral elevada em comparação com os doentes em tratamento de longo prazo (Cosson *et al* 2014) Deste modo, os resultados da saturação do PD-1 poderão estar acompanhados por uma eliminação mais lenta do Pembrolizumab ao longo do tratamento. Neste sentido, há uma redução da eliminação do Pembrolizumab entre 20% e 30% comparando o início do tratamento com a nona dosagem (Li *et al* 2017). À medida que a eliminação de Pembrolizumab diminui, os níveis plasmáticos aumentam, o que pode indicar que os estudos de saturação do recetor estão provavelmente a subestimar, nos tratamentos mais prolongados. Neste sentido, os modelos de resposta à exposição ao fármaco, utilizando dados integrados de KEYNOTE-001, -002 e -006, (Chatterjee *et al* 2017) mostraram que não há uma diferença significativa na resposta terapêutica com doses que variam de 1 a 10 mg/kg a cada 3 semanas. De facto, a estratificação por dosagem de Pembrolizumab mostrou que, os doentes com 10 mg/kg tinham uma menor probabilidade de resposta em doente com melanoma comparativamente com os doentes tratados com 2 mg/kg, apesar da AUC do fármaco ser três vezes inferior (Elassaiss-Schaap *et al* 2017).

No que diz respeito ao Nivolumab, o estudo de fase Ib mostrou que a saturação periférica do recetor PD-1 foi atingida com uma dose de 0,3 mg/kg. (Agrawal *et al* 2016) A concentração no vale para a dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas é superior a 16 µg/mL, o que corresponde a mais de 160 vezes a concentração máxima de saturação do PD-1 pelo Nivolumab. (Elassaiss-Schaap *et al* 2017) Estes resultados justificam o facto de não ter sido encontrado um aumento de eficácia

terapêutica nos ensaios clínicos utilizando doses superiores a 0,1 mg/kg. (Elassaiss-Schaap *et al* 2017) Por exemplo, Topalian *et al* mostrou que em 107 doentes com melanoma avançado tratados com doses de Nivolumab que variam de 0,1 a 10 mg/kg não existiu um aumento da TRO, variando de 20,0% (10 mg/kg) para 41,2% (3 mg/kg), enquanto a dose mais baixa de 0,1 mg/kg ainda apresentava elevada atividade com uma TRO de 35,3%. Os mesmos dados foram revistos pela FDA em 2016 indicando que a concentração média de Nivolumab no vale com 0,1 mg/kg era de 2,5 µg/mL, sugerindo que a concentração terapêutica é muito inferior à concentração normalmente atingida com as doses recomendadas pelo fabricante. (Pharmacology 2009) Com uma dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas, a concentração no vale foi de 57 µg/mL, sendo cerca de 20 vezes superior à concentração efetiva conhecida de 0,1 mg/kg. (Pharmacology 2009)

Da mesma forma, como foi identificado para o Pembrolizumab, os doentes que respondem ao Nivolumab têm um benefício adicional pois a eliminação do fármaco é menor com a melhoria da doença. (Liu *et al* 2017) Isto significa que a concentração no vale vai aumentando com a duração do tratamento, à medida que a eliminação diminui (aproximadamente 25%), podendo implicar uma redução da dose ou da frequência das doses para se manter as concentrações terapêuticas.

Assim, num cenário de eficácia clínica e segurança equivalentes, como parece ser o caso, as considerações económicas devem ser um fator importante na tomada de decisão clínica. No nosso estudo, verificamos que a passagem do regime de dose personalizada para um regime de dose fixa resulta um custo adicional de 94.180 € (40,3%) para o Pembrolizumab e no caso do Nivolumab num custo adicional de 12.588 € (13%) por ciclo. Relativamente à introdução da *dose banding* podia resultar numa poupança de 5320€ (2,3%) e 3492€ (3,6%) respetivamente.

As nossas conclusões estão em concordância com várias publicações. Goldstein *et al* realizaram uma análise farmacoeconómica que comparou a dose fixa com a dose personalizada de Pembrolizumab no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células avançado, nos EUA. Nesta população, foram avaliados o peso e o número médio de ciclos de Pembrolizumab que seriam realizados anualmente. Usando os preços médios do Medicare, calcularam a diferença de custo entre dose fixa e personalizada. Para o Pembrolizumab o uso da dose personalizada levaria a uma poupança anual de 24% de US \$825 630 583 nos EUA e potencialmente bilhões em todo o mundo. (Daniel Goldstein 2018) Clarenne *et al*, realizam um estudo retrospectivo, que pretendia avaliar o impacto financeiro do regime de dose fixa do Nivolumab no tratamento de melanoma avançado, em França. Foram incluídos 37 doentes com peso médio de 71 kg e média de seis ciclos realizados, em dezembro de 2018. Observaram um aumento de 10,8% (2.879,55€) no custo médio estimado para a dose fixa para o intervalo Q2W e um aumento de 3,2%

(2682,98€) no intervalo Q4W. Para uma média de seis ciclos, o custo médio adicional por doente do regime de dose fixa de Nivolumab foi de 1678,32€ para dosagem Q2W e 498,87€ para dosagem Q4W. (Clarenne *et al* 2020)

Com esta simulação podemos demonstrar e quantificar os custos financeiros adicionais gerados pela utilização da dose fixa, na nossa Instituição e concluir que a dose personalizada é a opção mais custo efetiva.

Alguns artigos referem vantagens na utilização de doses fixas vs a dose por peso, nomeadamente a preparação mais fácil da dose, a diminuição de erros de prescrição de dose e também menos medicamento “desperdiçado”. (Hendriks *et al* 2017) (Hall *et al* 2020). Esta última questão, não tem grande impacto, no nosso País, uma vez que em Portugal ao contrário de países como os Estados Unidos da América, é possível a partilha de frascos entre os doentes, minimizando o desperdício gerado pela não utilização do frasco completo.

Na nossa Instituição, procuramos continuamente novas estratégias para melhorar a relação custo-benefício dos vários tratamentos, sem comprometer a eficácia e a segurança do doente. Assim, também para os ICI fazemos o aproveitamento das doses remanescentes dos fármacos utilizados, por forma a evitar desperdícios. Esta realidade só é possível porque os Serviços Farmacêuticos, possuem uma Unidade Centralizada de Citotóxicos que cumpre todas as normas das Boas Práticas de fabrico (BPF). Desta forma e tendo em conta a estabilidade, conseguimos assegurar o reaproveitamento das doses remanescentes. ((Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2014; Merck Sharp & Dohme B.V. 2020)). Estas intervenções foram implementadas e resultaram na redução do desperdício e consequentemente em poupanças de custos imediatas.

Existem autores que referem uma nova estratégia de “minimização de dose”. (Hall *et al* 2020) Esta estratégia consiste na utilização da dose personalizada, limitando à dose fixa. Na nossa Instituição pensamos que a utilização desta nova estratégia, juntamente com o reaproveitamento de frascos, possa ser a forma mais eficiente de utilização destes fármacos.

Conclusão

Prevê-se que o uso de ICIs continue a crescer, aumentando grandemente os custos, nos orçamentos de saúde em todo o mundo, pondo em causa a sustentabilidade dos sistemas de saúde e o acesso a estes fármacos, no futuro. (Zietse *et al* 2022) Desta forma é de extrema importância avaliar criticamente os atuais regimes de dosagem de ICIs.

Utilizando dados da nossa Instituição, encontramos evidências de que o regime dose fixa resulta no aumento de custos em relação à dose personalizada e, que a introdução da abordagem da dose banding pode ser benéfica na redução de custos, mantendo os resultados clínicos.

Assim, num cenário de eficácia clínica e segurança equivalentes, as considerações económicas devem ser um fator im-

portante na tomada de decisão clínica. A nova estratégia de “minimização da dose” na nossa instituição, usando a dose baseada no peso, mas limitando a dose fixa, parece ser uma maneira eficiente de controlo de custos. Tendo em conta estas conclusões, propomos ainda, a implementação da monitorização farmacocinética do Pembrolizumab e Nivolumab, realizada pelos Serviços Farmacêuticos, proporcionando uma adaptação das concentrações terapêuticas de cada doente, permitindo uma dose mais precisa, com potenciais vantagens financeiras e clínicas.

Estes resultados estimulam uma reflexão sobre a modificação posológica para dose fixa e sugerem que na ausência de recomendações nacionais, a livre escolha entre uma prescrição adaptada ao peso ou uma dose fixa, parece a opção legítima.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

VP e MT: Desenho do trabalho, interpretação de dados, redação, revisão e aprovação final.

JG: Análise farmacocinética e revisão de dados.

RV: Revisão do artigo.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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 work has not received any contribution grant or scholarship.

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

Referências

- Agrawal, Shruti et al. 2016. “Nivolumab Dose Selection: Challenges, Opportunities, and Lessons Learned for Cancer Immunotherapy.” *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 4(1).
- ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
- ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO——.
- Bayle, Arnaud, Benjamin Besse, Maxime Annereau, and Julia Bonastre. 2019. “Switch to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (Anti-PD-1) Fixed-Dose Regimen: What Is the Economic Impact?”

- European Journal of Cancer* 113: 28–31.
- Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2014. *Resumo Das Características Do Medicamento - Nivolumab*.
- CADTH. 2019. “Dosing and Timing of Immuno-Oncology Drugs. Technology Review: Optimal Use 360 Report.” (November).
- Callahan, Margaret K., and Jedd D. Wolchok. 2013. “At the Bedside: CTLA-4- and PD-1-Blocking Antibodies in Cancer Immunotherapy.” *Journal of Leukocyte Biology* 94(1): 41–53.
- Chatterjee, M. et al. 2017. “Population Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modeling of Tumor Size Dynamics in Pembrolizumab-Treated Advanced Melanoma.” *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 6(1): 29–39.
- Clarenne, Justine et al. 2020. “Economical Simulations for the Optimal Use of Anti-Programmed Cell Death-1 in Advanced Melanoma Patients: Report of a Budget Impact Analysis.” *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 26(5): 1216–19.
- Cosson, Valérie F., Vivian W. Ng, Michaela Lehle, and Bert L. Lum. 2014. “Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Trastuzumab in Patients with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer.” *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 73(4): 737–47.
- Daniel Goldstein. 2018. “Weight-Based Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab: An Economic Analysis.” *Clinical Advances in Hematology & Oncology*.
- Elassais-Schaap, J. et al. 2017. “Using Model-Based ‘Learn and Confirm’ to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEYNOTE-001 Trial.” *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 6(1): 21–28.
- Gilbar, Peter J., and Mark R. Davis. 2021. “Dosing of PD-1 and PD-L1 Inhibitors: Cost Saving Initiatives for Significantly Decreasing Associated Expenditure.” *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 27(1): 199–204. <https://doi.org/10.1177/1078155220974077>.
- Goldstein, Daniel A. et al. 2017. “A Phamacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.” *Journal of the National Cancer Institute* 109(11): 1–6.
- Hall, Evan et al. 2020. “Economics of Alternative Dosing Strategies for Pembrolizumab and Nivolumab at a Single Academic Cancer Center.” *Cancer Medicine* 9(6): 2106–12.
- Hendriks, Jeroen J.M.A. et al. 2017. “Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology.” *The Oncologist* 22(10): 1212–21.
- INFARMED. 2021. *MONITORIZAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS - MEIO HOSPITALAR 2021*.
- . 2022. *MONITORIZAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS - MEIO HOSPITALAR Novembro 2022*.
- Li, Hongshan et al. 2017. “Time Dependent Pharmacokinetics of Pembrolizumab in Patients with Solid Tumor and Its Correlation with Best Overall Response.” *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 44(5): 403–14.
- Liu, C. et al. 2017. “Association of Time-Varying Clearance of Nivolumab with Disease Dynamics and Its Implications on Exposure Response Analysis.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 101(5): 657–66.
- Merck Sharp & Dohme B.V. 2020. *Resumo Das Características Do Medicamento - Pembrolizumab*.
- Mukherjee, Sarbajit et al. 2018. “Personalized Dosing Versus Fixed Dosing of Immune Checkpoint Inhibitors: A Cost Analysis Study.” *American Journal of Therapeutics* 0: 1–2. www.americantherapeutics.com.
- NCD Risk Factor Collaboration. 2019. “Average Height and Weight by Country.”
- NHS. 10AD. *National Dose Banding Table – Nivolumab*.
- . *National Dose Banding Table – Pembrolizumab*.

- NHS England Medicines Optimisation Clinical Reference Group. 2016. How to Use the NHS England Dose Banding Tables.
- Patnaik, Amita et al. 2015. "Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors." *Clinical Cancer Research* 21(19): 4286–93.
- Pharmacology, Clinical. 2009. "Center for Drug Evaluation and Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (S)." *Fda*: 1–5.
- Ratain, Mark J., and Daniel A. Goldstein. 2018. "Time Is Money: Optimizing the Scheduling of Nivolumab." *Journal of Clinical Oncology* 36(31): 3074–76.
- Ribas, Antoni et al. 2016. "Association of Pembrolizumab with Tumor Response and Survival among Patients with Advanced Melanoma." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 315(15): 1600–1609.
- Robert, Caroline et al. 2014. "Anti-Programmed-Death-Receptor-1 Treatment with Pembrolizumab in Ipilimumab-Refractory Advanced Melanoma: A Randomised Dose-Comparison Cohort of a Phase 1 Trial." *The Lancet* 384(9948): 1109–17.
- ———. 2015. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma." *New England Journal of Medicine* 372(26): 2521–32.
- Zahra R. Kelly. 2019. "The Financial and Physical Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer." <https://dailynews.ascopubs.org/doi/financial-and-physical-toxicity-immune-checkpoint-inhibitors-cancer>.
- Zietse, Michiel et al. 2022. "Alternative Dosing Strategies for Immune Checkpoint Inhibitors-." *EVOLVING STANDARDS OF CARE*. <https://www.ilcn.org/alternative-dosing-strategies-for-immune-checkpoint-inhibitors/>.

Artigo
original19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

Carolina Pereira¹, Sara Cabral¹, Sofia Carola¹,
Patrícia Pereira¹, Hugo Nunes¹, Emanuel Gouveia¹

Afiliação:

¹ Serviço de Oncologia Médica do Instituto
Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

ORCID:

Carolina Pereira - 0000-0003-1503-1646

Autor para correspondência:

Carolina Pereira
Serviço de Oncologia Médica do IPOLFG
Rua Professor Lima Basto
1099-023, Lisboa, Portugal
carolinacapuchopereira@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-26

Aceite/Accepted: 2023-04-03

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Cemiplimab no tratamento do carcinoma pavimento-celular cutâneo avançado: experiência de um centro oncológico português

Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: experience of a portuguese cancer center

Resumo

Introdução: O carcinoma pavimento-celular (CPC) cutâneo localmente avançado ou metastático tem mau prognóstico. O cemiplimab é o primeiro fármaco aprovado para doentes não candidatos a tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia. O ensaio clínico de fase 2 mostrou benefício clínico significativo e duradouro, com um perfil de toxicidade manejável neste contexto.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com CPC cutâneo tratados com cemiplimab no nosso centro, entre Junho 2020 e Dezembro 2022. Os dados foram colhidos através da revisão do processo clínico, as toxicidades foram graduadas segundo CTCAE v5.0. A análise estatística foi realizada utilizando os softwares Microsoft® Excel® e IBM® SPSS®.

Resultados: No total foram tratados 20 doentes, a maioria no contexto de doença metastática (n=14). A maioria dos doentes era do sexo masculino (n=16), a idade média foi de 73 anos (47-88 anos), e cinco doentes eram imunodeprimidos (dois por transplante de órgão sólido, um por patologia auto-imune, um por neoplasia hematológica e um com vírus da imunodeficiência humana). A localização mais frequente dos tumores primários foi a cabeça e pescoço (n=15). O *follow-up* mediano foi de 5,1 meses (0,3-24,6 meses). A média de ciclos realizados foi de 9 (1-36 ciclos), sendo que 8 doentes ainda mantêm tratamento. Um doente obteve resposta completa sustentada e 8 doentes obtiveram resposta parcial. Verificou-se progressão de doença em 11 doentes (sobrevivência livre de progressão 11,1 meses [intervalo de confiança (IC) 95%, 6,2-15,9]) e 8 óbitos (sobrevivência global 14,2 meses [IC 95%, 9,1-19,4]). Treze doentes apresentaram toxicidade de qualquer grau: mais frequentemente fadiga (n=4) e hepatotoxicidade (n=4). Verificou-se toxicidade grau ≥ 3 em 6 doentes (pneumonite, hepatite, *rash*, diarreia, hipercalcémia), incluindo uma morte por pneumonite.

Conclusão: Apesar do número reduzido de doentes, os resultados mostram possibilidade de controlo da doença localmente avançada e metastática com o cemiplimab. Embora a maioria dos doentes tenha apresentado razoável tolerabilidade, destaca-se uma morte por pneumonite, pelo que a monitorização deve ser sistemática e cuidadosa.

Palavras-chave: Carcinoma pavimento-celular, cancro cutâneo, cemiplimab.

Abstract

Introduction: Locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) is a poor prognosis disease. Cemiplimab is the first approved drug for

patients who are unsuitable for curative treatment with surgery or radiotherapy. The phase 2 clinical trial demonstrated a significant and durable benefit in this setting, with a manageable toxicity profile.

Methods: Retrospective study of patients with cutaneous SCC treated with cemiplimab in our center, between June 2020 and December 2022. Data were collected from revision of patient records and toxicities were graded according to CTCAE c5.0. Statistical analysis was performed using Microsoft® Excel® and IBM® SPSS® softwares.

Results: In total, we treated 20 patients, most in the metastatic disease setting (n=14). Most of the patients were male (n=16), median age was 73 years old (47-88 years old), and five patients had immunosuppression (two solid organ transplantations, one autoimmune disease, one hematological malignancy and one human immunodeficiency virus). Most primary tumours were located in head and neck (n=15). Median follow-up was 5,1 months (0,3-24,6 months). Mean number of cycles was 9 (1-36 cycles), with 8 patients still under treatment with cemiplimab. One patient achieved sustained complete response and 8 patients achieved partial response. Progressive disease was observed in 11 patients (progression free survival 11,1 months [confidence interval (CI) 95%, 6,2-15,9]) and 8 patients died (overall survival 14,2 months [IC 95%, 9,1-19,4]). Thirteen patients showed any grade toxicity: most frequently fatigue (n=4) and hepatotoxicity (n=4). Grade ≥ 3 adverse events were observed in 6 patients (pneumonitis, hepatitis, rash, diarrhea and hypercalcemia), including one death caused by pneumonitis.

Conclusion: Despite the small sample, these results show that cemiplimab can be effective in controlling locally advanced or metastatic cutaneous SCC. Although most patients showed low grade and manageable toxicities, one patient died due to immune-mediated pneumonitis. Uncommon but severe adverse events should be monitored systematically.

Key-words: squamous cell carcinoma, skin cancer, cemiplimab.

Introdução

O carcinoma pavimento-celular (CPC) cutâneo é a segunda neoplasia cutânea mais frequente. Os factores de risco incluem a exposição solar crónica, a idade avançada e a imunossupressão.¹ Na doença localizada, que corresponde a 95% dos casos, a cirurgia é o tratamento curativo preferencial, apresentando uma sobrevivência livre de doença aos 5 anos superior a 90%, e uma sobrevivência global aos 10 anos de 93,6%.² Na doença localmente avançada a cirurgia e a radioterapia podem ser ainda opções terapêuticas, no entanto, principalmente nos CPC da cabeça e pescoço, estas abordagens estão associadas a elevada morbilidade, por poderem condicionar dor, fibrose, edema e défices funcionais com grande impacto na qualidade de vida dos doentes.¹ Neste contexto a terapêutica sistémica estava indicada, mas, até recentemente, não existia um *standard*. A melhor opção era poliquimioterapia baseada em platina que, apesar de ter demonstrado uma elevada taxa de resposta, esta era pouco duradoura, e muitas vezes acompanhada de toxicidade importante, o que podia limitar a sua

utilização numa população mais frágil.³ Outra alternativa era o cetuximab, anticorpo monoclonal anti-receptor do factor de crescimento epidermóide, geralmente usado em combinação com quimioterapia ou radioterapia, mas cujos dados de eficácia são heterogéneos.⁴

Existe um forte racional para o uso da imunoterapia no CPC cutâneo, nomeadamente fármacos como os inibidores dos receptores da proteína de morte celular programada 1 (PD-1). Tratando-se de uma neoplasia maioritariamente resultante do efeito crónico da radiação ultravioleta sobre os tecidos, é daquelas que apresenta maior carga mutacional tumoral e associação com neoantígenos, que podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário.²

A população com maior risco de desenvolvimento de CPC localmente avançado ou metastático inclui doentes imunodeprimidos, como aqueles submetidos a transplantação de órgão, corticoterapia crónica e doentes com neoplasias hematológicas. Assim, parece que a vigilância imunitária tem um papel importante na prevenção do aparecimento destes tumores na população imunocompetente, o que poderá também suportar o valor da imunoterapia como arma terapêutica em doentes imunodeprimidos.⁵

O cemiplimab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-1, é o primeiro tratamento sistémico aprovado para o tratamento do CPC avançado ou metastático em doentes não candidatos a cirurgia ou radioterapia. A aprovação seguiu os resultados favoráveis do ensaio de fase 1 e 2 EMPOWER-1¹, publicados em 2018, relativos a uma coorte de 26 doentes no estudo de fase 1 e a uma coorte de 59 doentes com doença metastática no estudo de fase 2. Nesta população de doentes imunocompetentes e com bom *performance status* (PS), os resultados demonstraram a possibilidade de resposta significativa e duradoura independentemente do *status* do ligando da proteína de morte celular programada 1 (PD-L1), com um perfil de toxicidade manejável e habitual para esta classe farmacológica.¹ Os resultados finais do ensaio foram publicados em 2022 e confirmam o benefício do cemiplimab neste contexto.⁶

Apesar da evidência demonstrada nos ensaios clínicos, há pouca evidência do impacto do cemiplimab no contexto de vida real, que normalmente inclui doentes com idade mais avançada, mais frágeis e com muitas comorbilidades, nomeadamente imunossupressão. Por este motivo pretendemos avaliar a efectividade e a tolerabilidade do cemiplimab, em doentes com CPC cutâneo avançado em doentes tratados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), um centro oncológico terciário.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de doentes tratados com cemiplimab (350 mg de 3/3 semanas) por CPC cutâneo localmente avançado ou metastático no IPOLFG entre Junho de 2020 e Dezembro de 2022. Foram colhidos os dados rela-

tivos às características demográficas da população (sexo, idade, PS segundo Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] e comorbilidades), características da doença (localização do tumor primário, extensão da doença à data do início do tratamento) e eventos adversos clinicamente relevantes (graduados segundo os Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE], versão 5.0).

Foram incluídos doentes com mais de 18 anos, com diagnóstico histológico confirmado de CPC cutâneo, com doença localmente avançada irressecável ou metastática submetidos a tratamento com cemiplimab.

Os dados foram colhidos a partir da consulta de processos clínicos, e armazenados com ocultação dos dados identificadores dos doentes. Os resultados são apresentados de forma agregada, sem compromisso do direito à confidencialidade. Foi dispensada a obtenção de consentimento informado dado que se trata de um estudo retrospectivo com colheita apenas dos dados discriminados previamente e que não implica qualquer intervenção no curso clínico dos doentes.

A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde o início de cemiplimab até progressão clínica ou imagiológica de doença ou morte por qualquer causa). A sobrevivência global foi definida como o tempo desde o início de cemiplimab até morte por qualquer causa. Foi também analisada a taxa de resposta e o perfil de segurança do fármaco. A análise estatística foi realizada com apoio dos softwares Microsoft® Excel® e IBM® SPSS®. Foi feita uma análise descritiva das características demográficas da população, dos parâmetros de resposta ao cemiplimab e dos eventos adversos registados, e foram calculadas curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Resultados

No período entre Junho de 2020 e Dezembro de 2022, foram identificados 20 doentes com CPC cutâneo localmente avançado ou metastático tratados com cemiplimab na nossa instituição. As características demográficas da população são apresentadas em detalhe na **tabela 1**. A maioria dos doentes era do sexo masculino (80%), com idade média 73 anos (intervalo 47 a 88 anos) e PS segundo ECOG 0-1 (65%), mas destacamos a inclusão de sete doentes com PS segundo ECOG 2 (35%). Grande parte dos doentes tinha patologia cardiovascular concomitante (65%). Destaca-se a inclusão de cinco doentes imunodeprimidos: dois doentes submetidos a transplante de órgão sólido sob imunossuppressores (renal e hepático, meditados com prednisolona 5-10 mg e tacrolimus 0,5-2 mg), um doente com patologia auto-imune sob corticoterapia crónica (lúpus eritematoso sistémico, medicado com prednisolona 5mg), um doente com neoplasia hematológica (leucemia linfocítica crónica B) e um doente portador de vírus da imunodeficiência humana (VIH), estes dois últimos com leucopénia de baixo grau (mínimo 2,21x10³/uL).

A localização do tumor primário mais frequente foi a cabeça e pescoço (75%). A maior parte dos doentes incluídos cumpriu cemiplimab no contexto de doença metastática (70%). Relativamente ao tratamento prévio do tumor primário, a maioria dos doentes foi submetida a ressecção cirúrgica e radioterapia com o intuito de controlo local da doença, e um doente fez tratamento sistémico com duplete de platina.

Tabela 1. Características demográficas da população.

Características (n = 20)	
Idade média (intervalo), anos	73 (47-88)
Idade ≥ 65 anos, n (%)	15 (75)
Sexo masculino, n (%)	16 (80)
Performance status segundo ECOG¹, n (%)	
0-1	13 (65)
2	7 (35)
Comorbilidades, n (%)	
Patologia cardiovascular	13 (65)
Neoplasia hematológica	1 (5)
Patologia auto-imune	1 (5)
Transplante de órgão sólido	2 (10)
Outros tumores cutâneos	3 (15)
Outras	8 (40)
Localização do tumor primário, n (%)	
Cabeça e pescoço	15 (75)
Tronco	2 (10)
Membros	3 (15)
Extensão da doença, n (%)	
Tumor primário localmente avançado irressecável	6 (30)
Metastização ganglionar regional	7 (35)
Metastização à distância	7 (35)
Tratamento local do tumor primário, n (%)	
Cirurgia	16 (80)
Radioterapia	14 (70)
Tratamento sistémico prévio por CPC cutâneo, n (%)	1 (5)

¹ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

O *follow-up* mediano foi 5,1 meses (intervalo 0,3 a 24,6 meses). A média de ciclos de tratamento realizados foi 9 (intervalo 1 a 36 ciclos), estando oito doentes ainda sob tratamento com cemiplimab (40%). As respostas ao tratamento são apresentadas na **tabela 2**. Dez doentes obtiveram benefício clínico com cemiplimab: um doente com resposta completa (5%), oito doentes com resposta parcial (40%) e um doente com doença estável (5%). Onze doentes tiveram progressão de doença sob tratamento. Verificaram-se oito óbitos (40%), a maioria no contexto de progressão de doença (50%). A sobrevivência livre de progressão média foi de 11,1 meses (intervalo de confiança [IC] 95%, 6,2-15,9), e a sobrevivência global média foi de 14,2 meses (IC 95%, 9,1-19,4).

A maioria dos doentes incluídos reportou um evento adverso relacionado com o cemiplimab, mas apenas em seis estes foram de grau ≥ 3 (30%). A **tabela 3** demonstra os eventos secundários clinicamente relevantes. Os eventos adversos mais

Tabela 2. Caracterização da resposta obtida ao cemiplimab.

Número de ciclos médio (intervalo)	9 (1-36)
Melhor resposta global, n (%)	
Resposta completa	1 (5)
Resposta parcial	8 (40)
Doença estável	1 (5)
Progressão de doença	6 (30)
Não aplicável	4 (20)
Óbitos, n (%)	8 (40)
Progressão de doença	4 (50)
Toxicidade	1 (12)
Outros	3 (38)

frequentemente reportados foram: fadiga (31%), hepatotoxicidade (21%) e nefrotoxicidade (15%). Os eventos adversos de grau ≥ 3 reportados foram: pneumonite (8%), hepatite (8%), diarreia (8%), *rash* cutâneo (8%).

Quatro doentes atrasaram o tratamento por toxicidade (20%), com atrasos de 1 a 2 ciclos. Três doentes suspenderam o tratamento devido a toxicidade (15%), e um doente faleceu por pneumonite imuno-mediada.

O doente que faleceu por pneumonite imuno-mediada era um homem de 67 anos com antecedentes de leucemia linfocítica crónica B atípica previamente tratada com poliquimioterapia e que se encontrava em vigilância com noção de doença em progressão lenta por pancitopénia de baixo grau. Outras comorbidades eram hábitos tabágicos no passado (carga tabágica 60 unidades maço ano), hipertensão arterial, hiperuricémia e Diabetes *mellitus* tipo 2, controlados com terapêutica oral. Iniciou cemiplimab por CPC do couro cabeludo localmente avançado e rapidamente progressivo, tendo cumprido apenas dois ciclos, ter desenvolvido pneumonite associada a insuficiência respiratória refractária à corticoterapia em alta dose, acabando por falecer.

Tabela 3. Perfil de toxicidade.

Eventos adversos	Qualquer grau	Grau ≥ 3
Qualquer	13 (65)	6 (30)
Associado a atrasos no tratamento	4 (20)	4 (20)
Associado a descontinuação do tratamento	3 (15)	3 (15)
Associado a morte	1 (7)	1 (7)
Eventos adversos registados		
Hepatotoxicidade	4 (31)	1 (8)
Fadiga	4 (31)	0
Nefrotoxicidade	2 (15)	0
Pneumonite	1 (8)	1 (8)
Diarreia	1 (8)	1 (8)
<i>Rash</i> cutâneo	1 (8)	1 (8)
Hipertrémia	1 (8)	0
Hipocalcémia	1 (8)	0
Onicólise	1 (8)	0

Hepatotoxicidade foi definida como elevação de transaminases 1,5x superior ao basal; nefrotoxicidade foi definida como elevação de creatinina 1,5x superior ao basal.

Pela relevância clínica destacamos também os resultados obtidos nos outros quatro doentes imunodeprimidos na nossa população: ambos os doentes transplantados obtiveram resposta parcial, um deles apresentou hepatotoxicidade G1 e mantém tratamento após 20 ciclos, e o outro suspendeu no contexto de hepatotoxicidade G3 após 3 ciclos, mantendo resposta até à data; o doente com patologia auto-imune obteve resposta parcial mas verificou-se progressão de doença local após 21 ciclos de cemiplimab, tendo também apresentado hepatotoxicidade G1; o doente portador de HIV cumpriu apenas 2 ciclos de tratamento até se verificar progressão clinicamente.

Discussão

As características da população descrita no nosso estudo são as esperadas para esta patologia, e são sobreponíveis à população incluída no ensaio clínico EMPOWER-1¹. Ainda assim, e como seria expectável num estudo realizado em contexto de vida real, os doentes incluídos apresentavam características de maior fragilidade, nomeadamente idade mais avançada (75% com idade ≥ 65 anos), PS segundo ECOG 2 (35%) e comorbidades típicas desta faixa etária. Da mesma forma, o ensaio clínico excluiu doentes imunodeprimidos e o nosso estudo incluiu cinco doentes nestas circunstâncias. Três destes doentes apresentaram resposta parcial sustentada e tiveram toxicidade de baixo grau manejável. De notar que também três doentes apresentaram hepatotoxicidade, colocando-se a hipótese da toma concomitante de imunossuppressores poder potenciar este evento adverso, que deverá merecer monitorização apertada. Embora o número de doentes imunodeprimidos no nosso estudo seja reduzido, os resultados poderão suportar o uso de cemiplimab com segurança neste contexto, salvaguardando potenciais interações medicamentosas.

O *follow-up* mediano no nosso estudo foi 5,1 meses, inferior ao reportado na primeira publicação dos resultados do EMPOWER-1 para a coorte de doentes com CPC metastático.¹ Considerando a actualização dos dados deste ensaio em 2022, apesar da taxa de resposta completa ser superior (17,1% *versus* 5%), a taxa de resposta foi semelhante (39,9-54,5% *versus* 45%).⁶

A sobrevivência livre de progressão mediana no ensaio clínico foi 22,1 meses (IC 95%, 10,4-32,3),⁶ e a nossa sobrevivência livre de progressão média foi 11,1 meses (IC 95%, 6,2-15,9). Apesar destes dados não serem directamente comparáveis, era expectável que o ensaio clínico reportasse dados de sobrevivência mais favoráveis, provavelmente devido à selecção criteriosa dos doentes incluídos em ensaio clínico. No contexto de vida real que reportamos, incluindo doentes que foram excluídos do ensaio, podem existir factores de morbimortalidade competitivos que influenciem negativamente os resultados. Contudo, tendo em conta que a mediana da sobrevivência livre de progressão ainda não foi atingida no nosso estudo, poderá ser possível que esta se venha a aproximar daquela reportada no ensaio clínico, após maior tempo de *follow-up*. A

sobrevivência global mediana ainda não foi atingida à data da última actualização de dados do EMPOWER-CSCC-1.⁶

Tendo em conta o mau prognóstico associado a esta neoplasia em estádios avançados, consideramos que os nossos resultados demonstram um benefício clinicamente relevante com esta estratégia terapêutica. A taxa de benefício clínico foi de 50% na nossa população (considerando os doentes que atingiram resposta completa, resposta parcial e doença estável).

O perfil de toxicidade que reportamos neste estudo é o semelhante ao descrito na literatura para a classe terapêutica.⁷ Comparativamente ao ensaio clínico EMPOWER-CSCC-1 verificamos menos eventos adversos de grau ≥ 3 (49,2% versus 27%),⁶ o que consideramos relevante considerando a nossa população mais frágil. Esta diferença poderá dever-se à substituição de eventos adversos, dada a natureza retrospectiva deste estudo. Verificou-se uma morte secundária a pneumonite imuno-mediada mesmo numa amostra pequena.

A incidência global de pneumonite associada aos inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI) varia entre 0 e 10,6% e a mortalidade varia entre 0,2 e 2,3%.⁸ A pneumonite ocorre mais frequentemente com a classe de anticorpos anti-PD-1 que outros ICI, como é o caso do cemiplimab. A maioria dos casos está descrita no início do tratamento (primeiros dois meses de exposição), mas poderá ocorrer em qualquer altura e inclusivamente após a suspensão do fármaco.⁹ São factores de risco conhecidos o tabagismo e patologia pulmonar prévia, dois factores presentes no doente que apresentou pneumonite imuno-mediada.⁸

A quimioterapia era o tratamento sistémico mais utilizado antes da aprovação do cemiplimab para tratamento do CPC cutâneo avançado, sobretudo com dupletos de platina. Apesar da capacidade de controlo da doença com elevadas taxas de resposta, a toxicidade era uma limitação importante à sua utilização, sobretudo em doentes idosos e com comorbilidades. Os resultados do nosso estudo suportam a utilização do cemiplimab, que apresenta um perfil de toxicidade aceitável mesmo nesta população mais frágil, devendo ser sempre tida em conta potenciais interações medicamentosas em doentes com patologias crónicas. Contudo, a quimioterapia mantém-se como uma alternativa em doentes com bom estado geral, em caso de doença rapidamente progressiva ou em linhas terapêuticas posteriores.

A amostra reduzida que reportamos e a natureza retrospectiva deste estudo são limitações importantes que podem dificultar a interpretação dos resultados. Relativamente ao perfil de segurança, admite-se que possa existir subestimação dos eventos adversos. Ainda assim, o CPC cutâneo avançado não elegível para cirurgia ou radioterapia é uma doença pouco frequente, pelo que consideramos relevante a partilha da experiência da nossa instituição. Por outro lado, incluímos doentes com idade avançada, comorbilidades e imunossupressão, pelo que os resultados podem suportar a utilização do cemiplimab nesta população menos representada nos ensaios clínicos.

Conclusão

Apesar do número reduzido de doentes incluídos neste estudo, os resultados mostram capacidade de controlo da doença localmente avançada ou metastática com o cemiplimab. Destaca-se que esta população incluía doentes mais idosos, frágeis e imunodeprimidos. Embora a maioria dos doentes tenha apresentado razoável tolerabilidade e inclusivamente com menos eventos adversos de grau ≥ 3 , reportamos uma morte por pneumonite, pelo que a monitorização deve ser sistemática e cuidadosa, sobretudo nos doentes com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos graves.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Carolina Pereira: Definição do conceito, desenho do estudo, aquisição e análise dos dados, interpretação de resultados, redacção do artigo.

Sara Cabral: Aquisição e análise dos dados, redacção do artigo.

Sofia Carola: Aquisição dos dados.

Patrícia Pereira: Aprovação do artigo.

Hugo Nunes: Interpretação dos dados, aprovação do artigo.

Emanuel Gouveia: Definição do conceito, desenho do estudo, aprovação do artigo.

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.

Referências

- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminsky A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020; 128:60-82. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.007.
- Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2011; 165(6):1169-77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10524.x.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020; 128:83-102. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.008.
- Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminsky A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(8):e002757. doi: 10.1136/jitc-2021-002757.
- Migden MR, Schmults C, Khushalani N, Guminsky A, Chan AL, Lewis K, et al. Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. *Ann Oncol*. 2022;33(suppl_7):S356-S409. doi: 10.1016/annonc/annonc1059.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hode FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12):1607-1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
- Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022; 7(2):100404. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100404.

Caso clínico

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - PREMIADO

Autores:

© Sara Simões¹, Sofia Ramos¹, Marina Amorim¹,
Cármem Calçada¹, Paulo Costa²

Afiliação:

¹ Serviço de Radioterapia do Hospital de Braga
² Júlio Teixeira S.A. Instituto CUF – Porto

ORCID:

Sara Simões - 0009-0007-3473-7149

Autor para correspondência:

Sara Alexandra Freitas Simões
Rua Professor Doutor João Carvalho n 41
4700-289 Real Braga
sarinha_freitas24@hotmail.com

Recebido/Received: 2022-12-15

Aceite/Accepted: 2023-03-23

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Radioterapia adjuvante no tratamento de meduloblastoma: a propósito de um caso clínico

Adjuvant radiotherapy in the treatment of medulloblastoma: a clinical case

Resumo

Meduloblastoma é a neoplasia maligna do sistema nervoso central (SNC) mais comum na idade pediátrica, correspondendo a 20% de todas as neoplasias cerebrais nas crianças. Na idade adulta é uma neoplasia rara, constituindo menos de 1% dos tumores do SNC. Os dados disponíveis relativamente ao tratamento na idade adulta são escassos pela raridade da doença nesta faixa etária e o tratamento é amplamente baseado nos estudos em crianças. A maioria dos doentes é submetida a ressecção cirúrgica da neoplasia seguida de irradiação ao neuro-eixo e loca cirúrgica e quimioterapia. Reportamos o caso clínico de um doente com diagnóstico de meduloblastoma clássico, submetido a abordagem cirúrgica da neoplasia e radioterapia adjuvante à loca cirúrgica e neuro-eixo.

Palavras-chave: Meduloblastoma em adultos; Radioterapia; Irradiação do neuro-eixo.

Abstract

Medulloblastoma is the most common malignant neoplasm of the central nervous system (CNS) in paediatric age, corresponding to 20% of all brain neoplasms in children. In adulthood it is a rare neoplasm, constituting less than 1% of CNS tumours. The available data regarding treatment in adulthood are scarce, due to the rarity of the disease in this age group, and the treatment is largely based on studies in children. Most patients undergo surgical resection of the neoplasm, followed by irradiation to the neuro-axis, surgical location and chemotherapy.

We report the clinical case of a patient diagnosed with classic medulloblastoma, undergoing a surgical approach to the neoplasm and adjuvant radiotherapy to the surgical and neuro-axis.

Key-words: Medulloblastoma in adults; Radiotherapy; Neuro-axis irradiation.

Introdução

Meduloblastoma é a neoplasia maligna do sistema nervoso central (SNC) mais comum na idade pediátrica, correspondendo a 20% de todas as neoplasias cerebrais nas crianças. Na idade adulta é uma neoplasia rara, constituindo menos de 1% dos tumores do SNC.^{1,2,3,4} Os dados disponíveis relativamente ao tratamento na idade adulta são escassos pela raridade da doença nesta faixa etária e o tratamento é amplamente baseado nos estudos em crianças. A maioria dos doentes é submetida a ressecção cirúrgica da neoplasia seguida de irradiação ao neuro-eixo e loca cirúrgica e quimioterapia.^{5,6,7}

Procedemos à descrição do caso clínico de um doente com diagnóstico de meduloblastoma clássico, submetido a abordagem cirúrgica da neoplasia e radioterapia adjuvante à loca cirúrgica e neuro-eixo.

Caso clínico

Homem de 39 anos, com história de início de cefaleias occipitais e desequilíbrio com tempo de evolução de 1 mês, de predomínio matinal, associada a náuseas e vômitos ocasionais, bem como visão turva. Em 18 de Agosto de 2017 faz RMN cerebral revelando uma lesão expansiva ocupando o IV ventrículo. É submetido a abordagem cirúrgica com excisão da LOE a 23 de agosto de 2017 com reversão completa da sintomatologia. A anatomia patológica confirmou o diagnóstico de meduloblastoma clássico. Fez citologia do LCR, com ausência de células neoplásicas. Em 28 de Agosto de 2017 realiza RMN cerebral e neuro-eixo após cirurgia, com achados compatíveis com remoção completa da lesão expansiva centrada ao IVº ventrículo, ressaltando-se a praticamente inexistente captação de contraste desta lesão inicial. Em 21 de Setembro de 2017 realiza TAC TAP, sem alterações. Em consulta de grupo multidisciplinar é proposto para radioterapia à loca cirúrgica e ao neuro-eixo e quimioterapia (QT) complementar. Termina a radioterapia a 26 de Novembro de 2017, na dose de 30,6 Gy com fracionamento de 1,8 Gy ao neuro-eixo 5x/semana, através de 10 campos, e de 55,8 Gy ao leito tumoral, com máscara de imobilização e planeamento de dosimetria computadorizada 3D, com fotões 6 e 15 MV. O tratamento decorreu sem interrupções, com boa tolerância. Realizou QT com Vincristina semanalmente no total de 8 ciclos com ausência de toxicidades significativas. RMN CE e RMN Neuro-eixo de controlo de meduloblastoma realizadas semestralmente sem evidências de recidiva tumoral. Controlo analítico normal, com FT normais. O doente mantém-se até à data sem evidência de novos locais de progressão de doença, sem queixas de novo, negando náuseas, vômitos, cefaleias, tonturas, alterações de visão, entre outras. Com ausência de défices neurológicos e cognitivamente bem de acordo com o Mini-exame do Estado Mental.

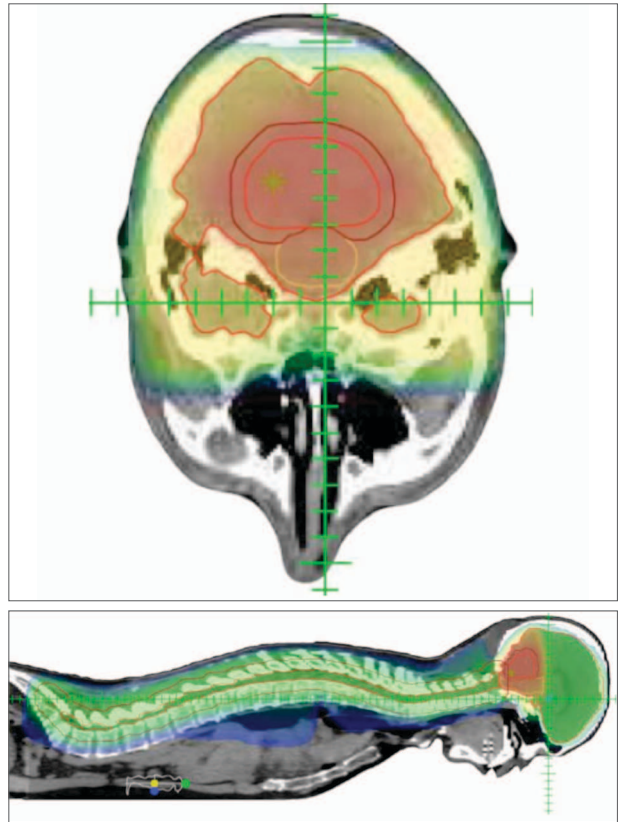


Figura 1 e 2. Representação gráfica da distribuição das isodosas e campos de entrada utilizadas no tratamento da radioterapia.

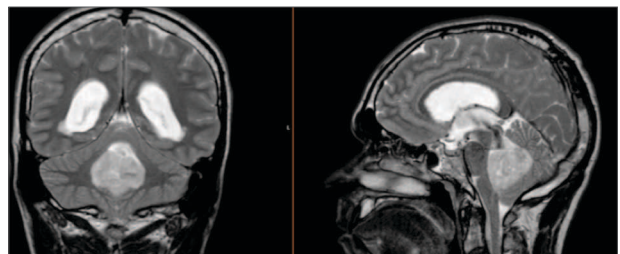


Figura 3. RMN 18/08/2017: "(...) As imagens confirmam lesão expansiva ocupando o IV ventrículo, que se encontra expandido. Apresenta hipossinal em T1, sinal heterogêneo em T2, com pequenas áreas císticas e calcificações no interior, sem significativa captação de contraste. A referida lesão causa marcado efeito compressivo sobre o tronco cerebral, que se encontra desviado anteriormente e vérmis cerebeloso, provocando hidrocefalia supra-tentorial, com sinais de edema intersticial.(...)".

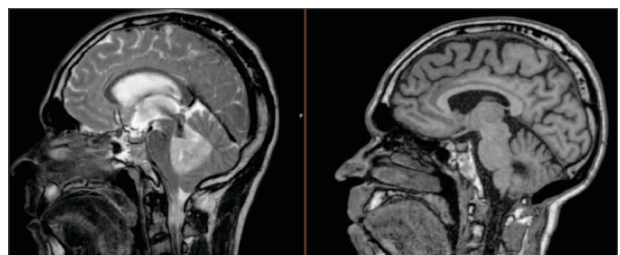


Figura 4. RMN 09/07/2021 do lado direito e comparação com a primeira RMN "(...) No presente exame não se identificam captações anómalas de produto de contraste, não se evidenciando alterações imagiológicas que sugiram recidiva tumoral. Sem evidência de outras captações anómalas de produto de contraste."

Discussão

Meduloblastoma ocorre raramente em idade adulta e o tratamento atual consiste na irradiação pós-cirúrgica ao neuro-eixo obrigatória, com uma dose total de 36 Gy em frações diárias de 1.8Gy ou 35.2 Gy em frações diárias de 1.6 Gy, 5 vezes por semana e RT à loca cirúrgica com dose total até 54-55.8 Gy. (7) No entanto, os dados de radioterapia em ensaios pediátricos são extrapolados, na maioria dos casos, para adultos e o tratamento padrão continua a ser controverso com uma larga proporção de pacientes com grande espectro de toxicidades agudas e a longo prazo de variados tipos, como hematológica, neurocognitiva e endocrinológica.^{5,6,7} Apesar disso, este relato apresenta um doente que obteve uma excelente resposta clínica e imagiológica após abordagem cirúrgica, RT à loca cirúrgica e neuro-eixo com radioterapia conformacional tridimensional e QT adjuvante, com ausência de toxicidades.

De facto, sabe-se que a irradiação do neuro-eixo é um tratamento com alta toxicidade. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de tecnologia mais avançada como tratamento em arco volumétrico e a tomoterapia foi introduzido no sentido de reduzir a dose aos órgãos de risco e aumentar a qualidade do tratamento. No entanto, estas técnicas têm como desvantagem o aumento de volumes a receberem baixas doses com o potencial risco de malignidades secundárias nos outros órgãos.^{8,9} Um dos tratamentos possíveis a considerar e cada vez com maior interesse é o tratamento com protões. (10) De facto, o controlo tumoral não difere entre o tratamento com fotões versus protões, no entanto, estes últimos têm a vantagem de permitir poupar os tecidos normais à volta do volume alvo de forma significativa devido às diferentes propriedades físicas dos protões.¹¹ Este cenário leva a diversas vantagens, nomeadamente na diminuição da toxicidade aguda como a hematotoxicidade e a toxicidade tardia, nomeadamente disfunção endócrina, cardiotoxicidade e ototoxicidade, além do risco de malignidades secundárias.^{12,13} No entanto, a evidência clínica, além das comparações entre planos dos dois tipos de tratamento, é ainda escassa e, portanto, dados prospetivos de ensaios clínicos controlados sobre a toxicidade e malignidades secundárias comparando as diferentes abordagens são necessários.

Além disso, os avanços recentes na caracterização molecular do meduloblastoma levaram ao desenvolvimento de tratamentos dirigidos, com melhor perfil de toxicidade que o tratamento citotóxico tradicional.^{7,14,15,16} Existem dois ensaios randomizados recentemente iniciados, nomeadamente o US-based AMBUSH trial¹⁵ e o Europe-based EORTC 1634-BTG/NOA-23 trial.¹⁶ Este último randomizou pacientes entre a dose standard (35.2 Gy ao neuro-eixo, seguida de um boost de 19.8 Gy ao local primário) versus irradiação ao neuro-eixo com dose reduzida (23.4 Gy, seguida de um boost de 30.6 Gy ao local primário). Além disso, no subgrupo molecular SHH randomizou pacientes entre o inibidor da SMO Sonidegib em adição ao tratamento de QT/RT standard versus o QT/RT sem o inibidor. Pretendem avaliar se leva a diminuição da toxicidade

relacionada com a radioterapia e aumento da eficácia.¹⁶

Os ensaios clínicos com as novas opções de tratamento médico e de radioterapia, bem como a sua combinação, em adultos com meduloblastoma são necessários de forma a tornar as decisões clínicas em consulta multidisciplinar mais sustentadas e a tornar o tratamento destes doentes mais eficaz tentando minimizar as toxicidades associadas.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Sara Simões: revisão crítica e aprovação final.

Sofia Ramos: revisão crítica e aprovação final.

Marina Amorim: revisão crítica e aprovação final.

Cármem Caçada: revisão crítica e aprovação final.

Paulo Costa: 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.

References

- Bailey, P.; Cushing, H. Medulloblastoma Cerebelli: A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1925, 14, 192–224.
- Raffel, C. Medulloblastoma: Molecular genetics and animal models.

- Neoplasia 2004, 6, 310–322.
3. Smoll, N.R.; Drummond, K.J. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J. Clin. Neurosci.* 2012, 19, 1541–1544.
 4. Smoll, N.R. Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer* 2012, 118, 1313–1322.
 5. Wooley, J.R.; Penas-Prado, M. Pediatric versus Adult Medulloblastoma: Towards a Definition That Goes beyond Age. *Cancers* 2021, 13, 6313.
 6. Brandes, A.A.; Ermani, M.; Amista, P.; Basso, U.; Vastola, F.; Gardiman, M.; Iuzzolino, P.; Turazzi, S.; Rotilio, A.; Volpin, L.; et al. The treatment of adults with medulloblastoma: A prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 57, 755–761.
 7. Franceschi, E.; Hofer, S.; Brandes, A.A.; Frappaz, D.; Kortmann, R.D.; Bromberg, J.; Dangouloff-Ros, V.; Boddaert, N.; Hattingen, E.; Wiestler, B.; et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet. Oncol.* 2019, 20, e715–e728.
 8. Seravalli, E.; Bosman, M.; Lassen-Ramshad, Y.; Vestergaard, A.; Oldenburger, F.; Visser, J.; Koutsouveli, E.; Paraskevopoulou, C.; Horan, G.; Ajithkumar, T.; et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: Analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncol.* 2018, 57, 1240–1249.
 9. Parker, W.; Filion, E.; Roberge, D.; Freeman, C.R. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: Target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007, 69, 251–257.
 10. Yock, T.I.; Yeap, B.Y.; Ebb, D.H.; Weyman, E.; Eaton, B.R.; Sherry, N.A.; Jones, R.M.; MacDonald, S.M.; Pulsifer, M.B.; Lavally, B.; et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: A phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 287–298.
 11. Howell, R.M.; Giebler, A.; Koontz-Raisig, W.; Mahajan, A.; Etzel, C.J.; D’Amelio, A.M., Jr.; Homann, K.L.; Newhauser, W.D. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat. Oncol.* 2012, 7, 116.
 12. St Clair, W.H.; Adams, J.A.; Bues, M.; Fullerton, B.C.; La Shell, S.; Kooy, H.M.; Loeffler, J.S.; Tarbell, N.J. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 58, 727–734.
 13. Liu, I.C.; Holtzman, A.L.; Rotondo, R.L.; Indelicato, D.J.; Gururangan, S.; Cavaliere, R.; Carter, B.; Morris, C.G.; Tavanaiepour, D.; Rutenberg, M.S. Proton therapy for adult medulloblastoma: Acute toxicity and disease control outcomes. *J. Neurooncol.* 2021, 153, 467–476.
 14. Rodon, J.; Tawbi, H.A.; Thomas, A.L.; Stoller, R.G.; Turtschi, C.P.; Baselga, J.; Sarantopoulos, J.; Mahalingam, D.; Shou, Y.; Moles, M.A.; et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothed inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2014, 20, 1900–1909.
 15. Mahajan, A.; Shih, H.; Penas-Prado, M.; Ligon, K.; Aldape, K.; Hu, L.S.; Loughan, A.R.; Basso, M.R.; Leeper, H.E.; Nahed, B.V.; et al. The Alliance AMBUSH Trial: Rationale and Design. *Cancers* 2022, 14, 414.
 16. Hau, P.; Frappaz, D.; Hovey, E.; McCabe, M.G.; Pajtler, K.W.; Wiestler, B.; Seidel, C.; Combs, S.E.; Dirven, L.; Klein, M.; et al. Development of Randomized Trials in Adults with Medulloblastoma-The Example of EORTC 1634-BTG/NOA-23. *Cancers* 2021, 13, 3451.

Caso clínico

19º CONGRESSO NACIONAL
DE ONCOLOGIA - APRESENTADO
SOB FORMA DE POSTER

Autores:

Celeste Gonçalves¹, Natália Loureiro², Ana Silva³

Afiliação:

1. Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia, Mestre em Cuidados Paliativos, Coordenadora da Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
2. Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Mestre em Cuidados Paliativos, Médica na EIHSOP do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE e na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE
3. Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Médica na Unidade de Medicina Paliativa do Hospital da Senhora da Oliveira, EPE

ORCID:

Natália Loureiro - 0000-0003-2140-7208

Autor para correspondência:

Natália Loureiro
Rua dos Cutileiros, Creixomil
4835-044 Guimarães, Portugal
72319@chts.min-saude.pt

Recebido/Received: 2022-12-31

Aceite/Accepted: 2023-03-16

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Uso da cetamina oral no ambulatório na dor neuropática oncológica refratária: um caso clínico

Outpatient use of oral ketamine in refractory neuropathic cancer pain: a clinical case

Resumo

A cetamina é um antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) relacionado com o processo de sensibilização central e os fenómenos de hiperalgesia/alodinia, sendo de interesse o seu uso, de forma off-label, em associação com opioides, na dor crónica neuropática oncológica refratária. Caso: mulher, 47 anos, diagnóstico de adenocarcinoma da região ampular, tipo pancreatobiliar, G2, pT2N1, ILV/IPN+, MSS. Após duodenopancreatocetomia cefálica radical (cirurgia R0), verificou-se após 15 meses de vigilância no ambulatório, ocorrência de metastização hepática, sendo proposta para quimioterapia (QT) paliativa. Após 3 anos, documentada progressão da doença e aparecimento de dor crónica neuropática refratária em contexto de compressão do plexo celíaco. Iniciado burst de cetamina associado a opioide em *Drug Infusion Balloon* (DIB) via subcutânea, com melhoria algica; a transição da cetamina para via oral permitiu redução significativa da dose de opioide. Este caso mostrou uma abordagem multimodal, com uso da cetamina via oral no domicílio, permitindo uma redução da dose de opioide de base (e seus efeitos colaterais), controlo algico adequado e melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave: cetamina; dor; ambulatório.

Abstract

Ketamine is an antagonist of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors related to the process of central sensitization and the phenomena of hyperalgesia/allodynia, and its use, in an off-label form, in association with opioids, is of interest, in refractory oncological chronic neuropathic pain. Case: female, 47 years old, diagnosed with adenocarcinoma of the ampullary region, pancreatobiliary type, G2, pT2N1, ILV/IPN+, MSS. After radical cephalic pancreaticoduodenectomy (R0 surgery), after 15 months of surveillance at the outpatient clinic, the occurrence of liver metastasis was verified, and palliative chemotherapy (CT) was proposed. After 3 years, disease progression and the onset of refractory chronic neuropathic pain were documented in the context of celiac plexus compression. A ketamine burst associated with an opioid was started in a Drug Infusion Balloon (DIB) subcutaneously, with pain improvement; the transition of ketamine to oral administration allowed a significant reduction in the opioid dose. This case showed a multimodal approach, with the use of oral ketamine at home, allowing a reduction in the base opioid dose (and its side effects), adequate pain control and improvement in quality of life.

Key-words: ketamine; pain; outpatient.

Introdução

Doentes com dor crónica, ou seja, dor persistente ou recorrente com mais de 3 meses de duração, apresentam importante limitação na qualidade de vida e maior probabilidade de ocorrência de comorbidades nomeadamente depressão, que por sua vez pode estar relacionada diretamente com a intensidade da dor. Além de proporcionar um importante impacto financeiro na sociedade, a dor crónica não controlada, afeta aproximadamente 1,9 mil milhões de pessoas em todo o mundo,¹ incluindo cerca de 37% da população portuguesa num estudo realizado em 2012.² Resultado semelhante foi observado num estudo transversal realizado em 58 unidades de Cuidados Primários de Portugal continental entre junho de 2017 e março de 2018, e que revelou que um terço dos doentes sofria de dor crónica (33.6%) e, em aproximadamente um terço destes, o tratamento da dor era ineficaz.³

Acredita-se que a dor crónica seja resultado da sinalização contínua, mesmo na ausência de um estímulo, devido ao aumento da sensibilidade, e que neste contexto os recetores NMDA apresentam um importante papel, estando relacionados com a transmissão aferente de sinais nociceptivos e o fenómeno de sensibilização central. Desta forma, o recetor NMDA permanece ativado, resultando na amplificação e prolongamento das respostas responsáveis pelos fenómenos de hiperalgesia, alodinia e uma redução na responsividade aos opioides na dor crónica.^{4,5}

A cetamina é um derivado da fenciclidina e foi apresentada na literatura pela primeira vez em 1965. Foi aprovada para uso clínico pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1970, e permanece indicada apenas como agente anestésico para procedimentos cirúrgicos e diagnósticos.⁶ O efeito analgésico da cetamina ocorre através da ação sobre uma ampla gama de recetores, entre os quais se destacam os nicotínicos, muscarínicos, e os opioides ($\mu > \kappa > \delta$), bem como alteração dos canais de sódio do sistema nervoso central e periférico, dos canais monoaminérgicos e de cálcio dependentes de voltagem.⁷ Por outro lado, a cetamina é um anestésico geral dissociativo que em doses subanestésicas tem propriedades analgésicas, através do antagonismo não competitivo ao recetor NMDA, numa das suas subunidades específicas, onde quanto menor a dose administrada, maior é a afinidade da substância por esses recetores. Assim, a cetamina pode ser utilizada com fins anestésicos, sedativos e analgésicos a depender da dose utilizada.⁸

Além disso, existe evidência de que a cetamina é capaz de aumentar a atividade do sistema modulador endógeno pela ativação da via inibitória descendente da dor, cujo mecanismo em doentes com dor crónica pode estar comprometido sendo assim um contributo para a cronificação da dor.^{7,9} Portanto, os diversos mecanismos de ação da cetamina fazem com que a cetamina seja utilizada de forma *off-label*, com cada vez mais frequência no tratamento da dor crónica refratária, nomeadamente com componente neuropático associado, e sobretudo na dor oncológica.¹⁰ Também tem sido amplamente estudado o seu uso noutras con-

dições, incluindo síndrome de dor regional complexa, fibromialgia, dor pós-toracotomia, e dor fantasma.^{10,11}

Pode ser administrada por via intravenosa (IV), via oral (VO), sublingual (SL), retal, transdérmica (TD), subcutânea (SC), intranasal bem como intramuscular (IM). Por VO, a cetamina é metabolizada no fígado pelo citocromo P450, obtendo-se um metabolito ativo, a norcetamina, com biodisponibilidade de 16%; este metabolito é também metabolizado no fígado e excretado pelos rins e bilis. Após um “burst” de 5 dias de perfusão SC de cetamina, a passagem para a via oral implica uma redução da dose diária total de 25 a 50%, com a titulação da menor dose eficaz.^{12,13}

Um estudo de coorte realizado por Chaudhary *et al* em 2012 revelou uma redução da dor neoplásica quando a cetamina foi utilizada como adjuvante analgésico ou em caso de falência ao opioide. Mostraram ainda que a administração VO de cetamina tem menos efeitos adversos do que a administração IV ou SC.¹⁴ Em virtude do desagradável sabor, é necessária adição de sumo de fruta ou essências. Não é necessário ajustar a dose na insuficiência renal. Na insuficiência hepática grave deve considerar-se a redução da dose.¹³

A cetamina é frequentemente administrada em associação com analgésicos opioides, contribuindo para um melhor controlo alérgico, e na redução da hiperalgesia/tolerância induzida pelo opioide.^{13,15} Num estudo realizado em Portugal em 2020, verificou-se com o uso da cetamina, que a dose regular de opioides foi reduzida em 12% dos doentes, e as doses de resgate foram reduzidas em 53%.¹⁶ Os resultados obtidos num estudo clínico controlado e randomizado efetuado por Mercadante *et al* confirmaram que a cetamina foi eficaz como coadjuvante analgésico na dor oncológica neuropática (cerca de 54.5% dos doentes tiveram uma redução de mais de 50% da intensidade da dor)¹⁷ e permitiu uma redução da dose de opioides.¹⁸ Em 2014, Marchetti *et al* publicou um estudo retrospectivo envolvendo doentes com dor crónica oncológica e não-oncológica, tendo sido avaliada a eficácia da cetamina quando administrada concomitantemente com opioides. O estudo mostrou que os doentes sob terapêutica com opioide apresentavam benefício com o tratamento adjuvante com cetamina oral, sendo observados menos efeitos adversos.¹⁹ Em 2012, Bell *et al* realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o uso da cetamina no controlo da dor crónica oncológica. Observou-se que a cetamina aumentou a eficácia da morfina com redução da sua dependência; os autores sugerem ainda o uso de diazepam para o controle dos efeitos colaterais da cetamina como as alucinações.²⁰ Um estudo publicado em 2020 de Cheung *et al* revelou que em 74.3% dos doentes ocorreu uma favorável resposta com a administração de cetamina, tanto na redução da dose regular de opioide como na intensidade da dor.²¹

Caso Clínico

Mulher de 47 anos, com diagnóstico em 2018 de Adenocarcinoma da região ampular, do tipo pancreatobiliar, G2, pT2N1

(1/15 gg), ILV +, IPN +, MSS. Efetuou duodenopancreatectomia cefálica radical em janeiro de 2019, cirurgia R0, com indicação em consulta de grupo de Oncologia Médica de vigi-lância. Evidência de metastização hepática em Maio de 2020, sendo proposta para QT paliativa de 1º linha com cisplatino + gemcitabina. O controlo imagiológico de Novembro de 2020 mostrou progressão da doença hepática pelo que se iniciou QT de 2º linha com FOLFOX, com necessidade de redução da dose e suspensão do bólus de 5FU por trombocitopenia. *Foundation One* identificou uma alteração no TCS1 (antes de iniciar 2ª linha). Verificou-se em tomografia computadorizada de Maio de 2021 resposta a nível hepático e pancreático (redução de 26%). Três meses após, novo controlo imagiológico revelou doença estável. Por reação de hipersensibilidade grau 2 no ciclo 12 de FOLFOX, foi suspenso oxaliplatino. Iniciou então em Setembro 2021 esquema *De Gramont* mas com progressão da doença em Novembro de 2021. Caso discutido em consulta de grupo de Oncologia Médica em Dezembro de 2021 – iniciado esquema FOLFOX em esquema de dessensibilização (realizou 3 ciclos), sem sucesso (intercorrências: hemorragia digestiva alta - HDA e febre), pelo que, pela ausência de benefício clínico foi suspenso. Nos meses seguintes, a doente recorreu ao Serviço de Urgência várias vezes por dor não controlada (sob fentanilo 75 ug/h TD 3/3 dias). Em abril de 2022 foi internada por dor crónica neuropática não controlada em contexto de compressão do plexo celíaco, sendo iniciado seguimento pela equipa intra-hospitalar de cuidados paliativos para abordagem interdisciplinar. Inicialmente sob fentanilo 100 ug/h TD 3/3 dias (com recurso a dez doses de SOS por dia) e cetorolac de trometamina 30 mg IV 12/12h. Tratava-se de uma dor dorso-lombar bilateral severa de intensidade 10/10 segundo a escala numérica da dor. Necessidade de rotação de via de opioide, com a colocação de cateter epidural para perfusão de ropivacaína 0.1% a 5 mg/h + fentanilo 3 ug/ml a 15 ug/h. Como intercorrência a destacar HDA com necessidade de suporte transfusional. Proposto bloqueio do plexo celíaco por via eco-endoscópica mas não realizado por impossibilidade técnica. Teve alta para o domicílio com DIB SC - midazolam 7.5 mg/dia e cetamina 75 mg/dia, além de fentanil TD 25 ug/h 3/3 dias, e como adjuvantes a pregabalina 75 mg duas vezes ao dia VO, a amitriptilina 10 mg uma vez ao dia VO e a dexametasona 4 mg VO. No domicílio, após o burst de 5 dias de cetamina objetivada boa resposta que permitiu a redução progressiva da dose base de opioide; feita transição para cetamina VO (xarope com sabor baunilha, 10mg/ml) na dose de 20 mg quatro vezes ao dia + fentanilo 25 ug/h TD, além de haloperidol em SOS para sintomas neuropsíquicos. Manteve-se resposta favorável. À data da 3ª consulta domiciliária apresentava-se em ECCP1, ECOG 2, PPS 60%, foi então reduzida dose de cetamina para metade (10mg 4xdia) e fentanil 25ug/h TD. Iniciou diurético por edemas nos membros inferiores. Após 1 mês de seguimento em consulta domiciliária, com progressão da doença (ECCP 2/3, ECOG 3/4, PPS 30%), identificada fase terminal/últimas semanas de vida tendo sido

internada por dificuldade na gestão da situação por parte do cuidador. Iniciada perfusão IV de midazolam 22.5 mg/dia, cetamina 75 mg/dia, butilescopolamina 80mg/dia e ondansetrom 16 mg/dia. Necessidade de titulação de dose de fármacos IV durante internamento. Doente veio a falecer no 5º dia de internamento.

Discussão

O tratamento mais eficaz da dor crónica é a abordagem multimodal. A cetamina em doses subanestésicas, tem um papel importante na dor neuropática refratária relacionada com elevadas doses de opioides que ocasionam uma hiperalgesia grave ou nos casos de dores irruptivas previsíveis, pois permite a redução da dose de opioide de base (reduzindo a incidência e gravidade dos seus efeitos colaterais), contribuindo assim para a adesão do doente. Em termos práticos, é possível afirmar que a cetamina deve ser considerada mais um fármaco anti hiperalgésico do que propriamente um analgésico.¹¹

No entanto, a evidência é ainda insuficiente para defender o seu uso efetivo como terapêutica da dor crónica, bem como a população alvo, timing de início, duração do tratamento, dosagem ideal e via de administração. Isto porque apesar do fármaco já ter mais de 30 anos de uso clínico, a literatura existente sobre esta temática inclui casos clínicos ou estudos com um reduzido número de doentes e não existe evidência suficiente que demonstre que os benefícios da cetamina superam os seus efeitos adversos (alterações neuropsíquicas, amnésia, alterações gastrointestinais, hepáticas, renais e cardiovasculares), o que impede de delinear de forma efetiva o uso deste fármaco como um tratamento seguro e de rotina para dor crónica.²²

Contudo, e apesar da ausência de evidência clínica conclusiva, o uso da cetamina é apoiado em muitas situações em função da experiência médica pessoal com este fármaco no tratamento da dor crónica refratária e em determinados grupos de doentes específicos que podem apresentar melhor resposta, como demonstrado por Salles e colaboradores.²³

O caso clínico apresentado é um exemplo do uso da cetamina via oral, em baixa dose, a nível de ambulatorio, para o tratamento da dor não controlada sob analgesia convencional e preconizada (com provável fenómeno associado de hiperalgesia pelo opioide), e que revelou ser eficaz. A prescrição de benzodiazepina/anti-psicótico em associação, pode reduzir alguns dos efeitos colaterais a nível do sistema nervoso central,²⁴ como observado na doente em questão.

A experiência clínica aliada a alguns resultados publicados em relação à eficácia da cetamina pode fazer com que este fármaco, com múltiplos mecanismos de ação, se torne um importante aliado no tratamento da dor crónica de difícil controlo, nomeadamente quando a via oral estiver disponível, possibilitando assim melhor qualidade de vida ao doente no domicílio e adequado controlo sintomático numa fase avançada da doença oncológica.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

CG: Idealização, estrutura geral do artigo e revisão bibliográfica.

NL: Revisão do artigo e revisão bibliográfica.

AS: Revisão final do artigo.

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

- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123:e273–83. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023.
- Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *J Pain.* 2012;13:773–83. doi: 10.1016/j.jpain.2012.05.012.
- Antunes F, Pereira RM, Afonso V, Tinoco R. Prevalence and Characteristics of chronic pain among patients in portuguese primary care units. *Pain Ther.* 2021;10:1427-37. doi: 10.1007/s40122-021-00308-2.
- Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: Implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci.* 2002;22:8312–23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08312.2002.
- Attal N. Neuropathic pain: mechanism, therapeutic approach and interpretation of clinical trials. *Continuum.* 2012;18:161-75. doi: 10.1212/01.CON.0000411564.41709.2d.
- MacKintosh D, Brady A, Carr S. Ketamine: a real-world experience in cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15:733. doi: 10.1089/jpm.2012.0077.
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982;56:119–36. doi: 10.1097/0000542-198202000-00007.
- Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 2005;438:185-92. doi: 10.1038/nature04089.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010; 120:3779–87. doi: 10.1172/JCI43766.
- Israel JE, St Pierre S, Ellis E, Hanukaai JS, Noor N, Varrassi G, et al. Ketamine for the treatment of chronic pain: A comprehensive review. *Health Psychol Res.* 2021 Jul 10;9(1):25535. doi: 10.52965/001c.25535
- Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain.* 2009;145:304–11. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.023.
- Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996;10:247-50. doi: 10.1177/026921639601000309.
- Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:268-78. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.002.
- Chaudhary WA, Kennett J, Bano I, William DJ. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain management. *Anesthesia Pain & Intensive Care.* 2012;16:174-78.
- Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine use for cancer and chronic pain management. *Front Pharmacol.* 2021;11:599721. doi: 10.3389/fphar.2020.599721.
- Martins O, Gonçalves JF. Cetamina em cuidados paliativos oncológicos: Um desafio. *Experiência de um serviço. Medicina Interna.* 2020;27:25-9. doi: 10.24950/O/280/19/1/2020
- Mercadante S, Caruselli A, Casuccio A. The use of ketamine in a palliative-supportive care unit: a retrospective analysis. *Ann Palliat Med.* 2018;7:205-10. doi: 10.21037/apm.2018.01.01.
- Mercadante S., Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: A randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:246-52. doi: 10.1016/s0885-3924(00)00194-9.
- Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-years study of 51 patients. *Eur J Pain.* 2015;19:984-93. doi: 10.1002/ejp.624.
- Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003351. doi: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.
- Cheung KWA, Chan PC, Lo SH. The use of ketamine in the management of refractory cancer pain in a palliative care unit. *Ann Palliat Med.* 2020;9:4478-489. doi: 10.21037/apm.2019.09.09.
- Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;77:357-67. doi: 10.1111/bcp.12094.
- Michelet D, Brasher C, Horlin AL, et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2018;22:632-46. doi: 10.1002/ejp.1153.
- Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med.* 2015;88:457-61. doi: 10.15386/cjmed-500.

Artigo de revisão sistemática

Locally advanced/metastatic gastric cancer: Real-world data on first-line treatment with platin-based doublets

Cancro gástrico localmente avançado/metastático: Dados de vida real de tratamento em primeira linha com dupletos de platina

Autores:

© Helena Luna Pais¹, André Mansinho^{1,2}, Teresa Raquel Pacheco^{1,2}, Patrícia Miguel Semedo¹, Soraia Lobo-Martins¹, Raquel Lopes-Brás¹, Cecília Melo Alvim¹, Rita Paiva¹, Sara Dâmaso¹, Inês Pinho¹, Leonor Matos³, Leonor Fernandes³, Gonçalo Fernandes⁴, Francisco Branco⁵, Luís Costa^{1,2}, Leonor Ribeiro¹

Afilição:

- Department of Medical Oncology, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa
- Luís Costa Lab, Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Lisboa
- Department of Medical Oncology, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa
- Department of Medical Oncology, Hospital da Luz, Lisboa
- Department of Medical Oncology, Hospital Beatriz Ângelo, Lisboa

ORCID:

Helena Luna Pais - 0000-0001-7666-1890

Autor para correspondência:

Helena Luna Pais
Serviço de Oncologia Médica
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar
Universitário Lisboa Norte
Avenida Professor Egas Moniz,
1649-035 Lisboa, Portugal
helenalunapais@gmail.com

Recebido/Received: 2023-04-10

Aceite/Accepted: 2023-05-10

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Abstract

Introduction: A standard first-line treatment regimen that is unanimously accepted in locally advanced/metastatic gastric cancer (LA/mGC) is lacking. The aims of this study were to (i) characterize first-line treatment patterns in LA/mGC; (ii) investigate outcomes associated with two platinum-based doublet regimens; and (iii) evaluate the respective toxicity profiles.

Methods: This was a multicentric, retrospective, cohort study of patients with HER2-negative LA/mGC treated in first line with doublet chemotherapy (platinum and fluoropyrimidine) between January 2010 and December 2017 in four Portuguese hospitals. Data was retrieved from patients' medical records and analysed in IBM SPSS v22.0.

Results: Of 237 patients with LA/mGC treated with palliative chemotherapy, 57 received monotherapy, 101 triplets, and 73 doublets. Sixty patients received platinum-based doublets, 41 of which with oxaliplatin and 19 with cisplatin. No significant differences were found in clinical/histological features between oxaliplatin and cisplatin groups, except for a higher number of patients with diffuse histology in the first (41.5% vs 16%; $p=0.018$). No significant differences in overall survival (OS; 10.1 vs 7.4 months; HR 1.02; 95% CI 0.57–1.83; $p=0.951$) or time to second-line treatment (TT2nd line; 9.6 vs 8.0 months; HR 1.12; 95% CI 0.51–2.44; $p=0.775$) were found between groups. Grade 1/2 neutropenia was more prevalent with cisplatin (53% vs 22%, $p=0.017$) and grade 1/2 neuropathy with oxaliplatin (32% vs 5.3%, $p=0.026$).

Conclusion: In this retrospective LA/mGC cohort, no significant differences were found in OS and TT2nd line between oxaliplatin- and cisplatin-based treatments, but significant toxicity differences were observed. Efforts will be employed in the future to expand this study cohort.

Key-words: chemotherapy; cisplatin; gastric cancer; metastatic; oxaliplatin; survival; toxicity.

Resumo

Introdução: À data da realização deste estudo retrospectivo, não existia um esquema de tratamento em primeira linha padrão unanimemente aceite no cancro gástrico localmente avançado/metastático (CGLA/m). Os objetivos deste estudo foram (i) caracterizar os padrões de tratamento em primeira linha do CGLA/m; (ii) investigar os resultados associados a dois esquemas de dupletos à base de platinos; e (iii) avaliar os respetivos perfis de toxicidade.

Métodos: Este foi um estudo multicêntrico, retrospectivo, de coorte, de doentes com CGLA/m HER2-negativo tratados em primeira linha com duple-

tos de quimioterapia (platina e fluoropirimidina) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2017 em quatro hospitais portugueses. Os dados foram recolhidos dos ficheiros clínicos dos doentes e analisados no IBM SPSS v22.0.

Resultados: Entre 237 doentes com CGLA/m tratados com quimioterapia paliativa, 57 receberam monoterapia, 101 tripletos, e 73 dupletos. Sessenta doentes receberam dupletos à base de platina, 41 dos quais com oxaliplatina e 19 com cisplatina. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de oxaliplatina e cisplatina nas características clínicas/histológicas, exceto um maior número de doentes com histologia difusa no primeiro (41,5% vs 16%; $p=0,018$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos na sobrevivência global (OS; 10,1 vs 7,4 meses; HR 1,02; IC 95% 0,57-1,83; $p=0,951$) ou tempo até ao tratamento de segunda linha (TT2ª linha; 9,6 vs 8,0 meses; HR 1,12; IC 95% 0,51-2,44; $p=0,775$). A neutropenia de grau 1/2 foi mais prevalente nos doentes tratados com cisplatina (53% vs 22%, $p=0,017$) e a neuropatia de grau 1/2 nos doentes tratados com oxaliplatina (32% vs 5,3%, $p=0,026$).

Conclusão: Nesta coorte retrospectiva de doentes com CGLA/m, não foram encontradas diferenças significativas de OS ou TT2ª linha entre os tratamentos baseados em oxaliplatina e cisplatina, mas foram observadas diferenças significativas de toxicidade. Prevê-se expandir esta coorte de estudo no futuro.

Palavras-chave: cancro gástrico; cisplatina; metastático; oxaliplatina; quimioterapia; sobrevivência; toxicidade.

Introduction

Although its incidence has decreased over the past years, gastric adenocarcinoma (GADC) is the fifth most common cancer and the third leading cause of death by cancer globally.¹ More than half of GADC are diagnosed at advanced stages, when surgical resection is no longer possible.¹ This group of patients benefits from palliative chemotherapy.² Targeted therapies tackling either the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) or the vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR 2) and immunotherapy have shown promising results in GADC, but only for a minority of patients. Therefore, systemic chemotherapy remains the mainstay of treatment for patients with locally advanced/metastatic gastric cancer (LA/mGC).³

A meta-analysis by Wagner et al. reported a 40% improvement (hazard ratio [HR] 0.37, 95% confidence interval [CI] 0.24–0.55) in overall survival (OS) in favor of chemotherapy compared with best supportive care (BSC), translating in a median 6-month OS benefit.⁴ Additionally, chemotherapy is also associated with symptom relief and quality of life improvement in these patients.⁵ The meta-analysis by Wagner and colleagues also showed that chemotherapy combinations were superior to monotherapy, with a HR for OS of 0.83 (95% CI 0.74–0.93) in favor of the combinations.⁴ However, the most effective combination regimen remains elusive.

The landmark REAL-2 study included 1002 patients and compared four different epirubicin-based regimens (epirubicin, cisplatin, and fluorouracil [ECF], epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil [EOF], epirubicin, cisplatin, and capecitabine [ECX], and epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine [EOX]) as first-line treatment of advanced esophagogastric adenocarcinoma. Study-reported median OS was 9.9, 9.3, 9.9, and 11.2 months, respectively. The study showed the non-inferiority of capecitabine compared to fluorouracil (5-FU), a finding subsequently confirmed in a meta-analysis.^{6,7} Additionally, a study subanalysis suggested the potential benefit of oxaliplatin compared to cisplatin, with a 20% OS rate improvement with EOX compared to ECF (HR 0.80, 95% IC 0.66–0.97, $p=0.02$). The REAL-2 study led to the generalized use of anthracycline-platinum-fluoropyrimidine triplets in first-line treatment of advanced GC.⁶ However, this study could not establish the superiority of anthracycline triplets over fluoropyrimidine doublets.

A network meta-analysis did not show superiority of anthracycline- or docetaxel-containing triplets over fluoropyrimidine-based doublets.⁸ A subsequent meta-analysis argued that the addition of anthracyclines to a fluoropyrimidine-based doublet was questionable, given the availability of second-line therapies.⁴ Overall, available data currently indicates that the addition of anthracyclines to doublet regimens is not recommended in first-line treatment of LA/mGC.⁸

Another network meta-analysis suggested that doublets containing oxaliplatin instead of cisplatin (FOx) could be preferred first-line regimens.⁸ Indeed, the in vitro activity of these two platinum salt compounds has been thoroughly investigated and oxaliplatin has been shown to induce more DNA double-strand breaks compared to cisplatin, with a cytotoxicity increase and superior therapeutic effect.⁸

Nevertheless, questions remain about which patients benefit the most from each regimen, what is the best combination regimen, and what is the best administration schedule.

A phase III trial compared the addition of oxaliplatin (FLO) versus cisplatin (FLP) to a 5-FU and leucovorin-based regimen and showed the superiority of FLO compared to FLP regarding progression-free survival (PFS; 6.0 vs 3.1 months, $p=0.029$) and response rate (41.3% vs 16.7%, $p=0.012$) in patients over 65 years.⁹ This benefit was not evident for OS (10.7 vs 8.8 months, $p>0.05$) or when analysing the overall population (PFS 5.8 vs 3.9 months, $p=0.077$). The oxaliplatin regimen was associated with quality of life (QoL) improvement, particularly in elderly patients. Although data suggests a differential benefit of oxaliplatin- and fluoropyrimidine-based doublets in different age groups, additional studies are required to further investigate it.

The aims of this study were to (i) characterize first-line treatment patterns in LA/mGC; (ii) investigate outcomes associated with two different platinum-based doublet regimens; and (iii) evaluate the respective toxicity profiles.

Material and Methods

This was a multicentric retrospective cohort study of patients with locally advanced/metastatic HER2-negative GC with adenocarcinoma histology, treated with first-line chemotherapy between January 2010 and December 2017 in four hospitals in Lisbon, Portugal (Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital da Luz, and Hospital Beatriz Ângelo). Inclusion criteria comprised patients over 18 years of age; with histological diagnosis of GADC; treated in first line with chemotherapy for unresectable locally advanced/metastatic disease; relapsing ≥ 3 months after perioperative or adjuvant chemotherapy. Patients with HER2-positive disease and/or treated with trastuzumab were excluded. Data was collected from patients' clinical records, stored in an access-restricted web platform (REDCap), and subsequently exported and analyzed in IBM SPSS v22.0 software. Retrieved data included patient-related variables (gender, date of birth, date of diagnosis, and ECOG performance status [PS]) and disease-related variables (tumor histology and location, stage at diagnosis, previous perioperative or adjuvant chemotherapy, and metastization sites). Treatment intensity and interruption data and reported adverse events were also collected. Time to second-line treatment (TT2nd line) was considered an indirect measure of time to progression. The number of subsequent lines of therapy and date of last follow-up or death were also recorded.

The frequency of categoric variables was calculated to evaluate differences between groups using Fisher exact test.

To evaluate the outcomes of cisplatin and oxaliplatin-based doublets, data regarding TT2nd line and OS was retrieved. To evaluate the respective toxicity profiles, adverse events according to grade and data regarding dose reductions and interruptions were also retrieved.

The Kaplan-Meier method was used for analysis of time-to-event (TT2nd line and OS) and log rank test was employed to test for differences between groups.

Results

A total of 237 patients with locally advanced/metastatic HER2-negative GC treated with palliative chemotherapy were identified, 57 of whom were treated with monotherapy, 101 with triplet chemotherapy, and 73 with doublet chemotherapy regimens (Table 1). Considering platinum-based doublets, 41 patients received an oxaliplatin doublet and 19 a cisplatin doublet (Table 1).

The platinum salts, oxaliplatin (O) and cisplatin (C), were either combined with 5-fluorouracil (F) or capecitabine (X). The OF/OX group was older, with an average of 69 years versus 64 years in the CF/CX group (not statistically significant; $p=0.06$). Treatment groups had similar gender distribution ($p=0.6$) and about two thirds of patients in both had ECOG PS ≤ 1 . Groups

Table 1. First-line chemotherapy regimens of the study population.

	N	%
Monotherapy	57	24.1%
Irinotecan	1	0.4%
Capecitabine	45	19.0%
5-FU	4	1.7%
Paclitaxel	2	0.8%
Docetaxel	5	2.1%
Doublets in study	60	25.3%
CF/CX	19	8.0%
CF	16	84.2%
CX	3	15.8%
OF/OX	41	17.3%
OF	22	53.7%
OX	19	46.3%
Other doublets	13	5.5%
DC	0	0.0%
DF	1	0.4%
FOLFIRI	12	5.1%
Triplets	101	42.6%
ECF	17	7.2%
EOF	8	3.4%
EOX	27	11.4%
ECX	5	2.1%
DCF	44	18.6%

5-FU, 5-fluorouracil; CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine; DC, docetaxel and cisplatin; DCF, docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil; DF, docetaxel and 5-fluorouracil; ECF, epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil; ECX, epirubicin, cisplatin and capecitabine; EOF, epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil; EOX, epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine; OF, oxaliplatin and 5-fluorouracil; OX, oxaliplatin and capecitabine.

were also well balanced regarding comorbidities, with cardiovascular disease prevailing in both, and tumor anatomic location ($p=0.7$), with a prevalence of gastric body location in both. Diffuse histology was predominant in the OF/OX group (41.5% vs 16%; $p=0.018$). Most patients in both groups were metastatic at diagnosis, with the peritoneum as the main metastatic site in both and no differences regarding metastatic site distribution (Table 2).

A total of 37 patients died after the first line of chemotherapy. One hundred patients (50%) received a second line of chemotherapy.

No significant differences were found in OS (10.1 vs 7.4 months; HR 1.02; 95% CI 0.57–1.83; $p=0.951$) or TT2nd line (9.6 vs 8.0 months; HR 1.12; 95% CI 0.51–2.44; $p=0.775$) between groups (Table 3, Figures 1 and 2).

In terms of toxicity profile, grade 1/2 neutropenia was more prevalent in cisplatin group (53% vs 22%; $p=0.017$) and grade 1/2 neuropathy in oxaliplatin and capecitabine (OX) group (32% vs 5.3%; $p=0.026$). The most frequent dose reduction in both groups was a 25% reduction, observed in 18 patients in the OF/OX group and 5 patients in the CF/CX group ($p=0.2$). No deaths associated with treatment toxicities were observed. Treatment interruptions due to treatment holidays or toxicity were frequent in both groups, with no significant differences between both ($p=0.1$; Table 4).

Table 2. Characteristics of the study population and comparison between the doublet groups.

	CF/CX		OF/OX		p-value
N	19		41		
Age					
Average age (SD)	63 (12)	-	69 (8)	-	0.064
Gender					
Male	10	52.6%	24	58.5%	0.668
Female	9	47.4%	17	41.5%	
ECOG PS					
0	6	31.6%	12	29.3%	0.726
1	9	47.4%	15	36.6%	
2 and over	4	21.1%	12	29.3%	
Comorbidities					
Cardiovascular	9	47.4%	17	41.5%	0.668
Gastrointestinal	2	10.5%	8	19.5%	0.480
Respiratory	2	10.5%	4	9.8%	1.000
Endocrinological	6	31.6%	6	14.6%	0.127
Anatomical location					
GEJ	2	10.5%	5	12.2%	0.737
Gastric body	8	42.1%	19	46.3%	
Antrum	6	31.6%	8	19.5%	
After gastrectomy	0	0.0%	2	4.9%	
Multiple	2	10.5%	6	14.6%	
M1 at diagnosis					
Yes	17	89.5%	33	80.5%	0.480
No	2	10.5%	8	19.5%	
Gastrectomy					
Yes	5	26.3%	13	31.7%	0.768
No	14	73.7%	28	68.3%	
Metastasis Location					
Peritoneal	12	63.2%	19	46.3%	0.225
Lymph Node	7	36.8%	16	39.0%	0.872
Liver	7	36.8%	18	43.9%	0.606
Bone	0	0.0%	4	9.8%	0.297

CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ, gastroesophageal junction; N, number; OF, oxaliplatin and 5-fluorouracil; OX, oxaliplatin and capecitabine; PS, performance status; SD, standard deviation.

Table 3. Efficacy results in the two cohorts.

	CF/CX	OF/OX	HR (95% CI)	p-value
Median OS	7.4	10.1	1.02 (0.57-1.83)	0.951
Median TT2nd line	8.0	9.6	1.12 (0.51 - 2.44)	0.775

CF, capecitabine and 5-fluorouracil; CI, confidence interval; CX, cisplatin and capecitabine; HR, hazard ratio; OF, oxaliplatin and 5-fluorouracil; OS, overall survival; OX, oxaliplatin and capecitabine; TT2nd line, time to second-line treatment.

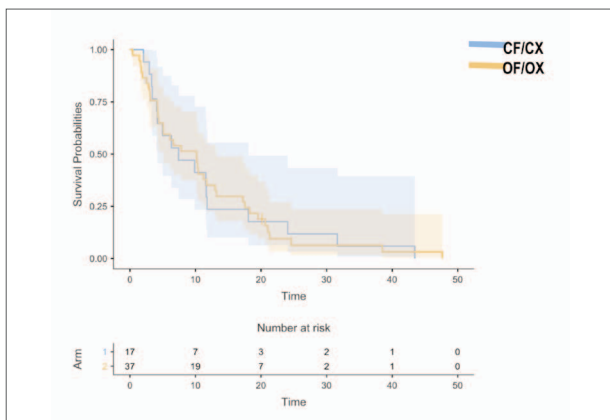


Figure 1. Overall survival of the study cohorts.

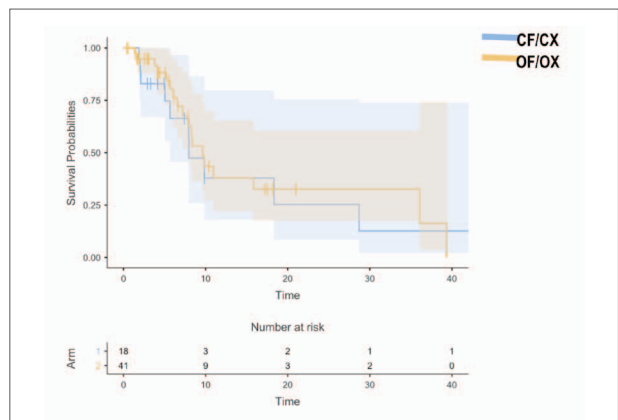


Figure 2. Time to second-line treatment of the study cohorts.

Table 4. Treatment toxicity profile of the study cohorts.

	CF/CX		OF/OX		<i>p</i> -value
N	19		41		
Dose reductions					
25%	5	26.3%	18	43.9%	0.248
50%	1	5.3%	0	0.0%	1.000
75%	0	0.0%	1	2.4%	1.000
Anemia					
G1/G2	13	68.4%	26	63.4%	0.705
G3/G4	1	5.3%	5	12.2%	0.654
Neutropenia					
G1/G2	10	52.6%	9	22.0%	0.017
G3/G4	2	10.5%	10	24.4%	0.306
Thrombocytopenia					
G1/G2	5	26.3%	17	41.5%	0.257
G3/G4	0	0.0%	4	9.8%	0.297
Diarrhea					
G1/G2	1	5.3%	10	24.4%	0.148
G3/G4	0	0.0%	1	2.4%	1.000
Nausea or Vomiting					
G1/G2	6	31.6%	11	26.8%	0.704
G3/G4	2	10.5%	2	4.9%	0.585
Neuropathy					
G1/G2	1	5.3%	13	31.7%	0.026
G3/G4	0	0.0%	1	2.4%	1.000
Febrile Neutropenia					
G3/G4	1	5.3%	2	4.9%	1.000
Dose interruptions					
Dose Interruptions (toxicity)	5	26.3%	14	34.1%	0.104
Dose interruptions (holidays)	8	42.1%	17	41.5%	

CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine; G, grade; N, number; OF, oxaliplatin and 5-fluorouracil; OX, oxaliplatin and capecitabine.

Discussion

At the time this study was designed, the evidence suggested a lack of substantial benefit and a relevant toxicity burden with the use of triplets in metastatic gastric cancer. Nonetheless, this remains a matter of debate. In the present cohort, most patients were treated with triplets, which can be explained by the fact that in the study period (2010–2017), evidence about a therapeutic strategy with doublets was still being generated, only more recently having been adopted. The absence of prospective randomized studies comparing the value of duplets versus triplets (with anthracyclines and/or taxanes) in the considered setting is an unmet need that hinders conclusions about the increased benefit of one strategy over the other.

Data from meta-analyses suggested some potential benefit with the use of triplets in advanced/metastatic gastric cancer. The meta-analysis by Mohammad NH *et al* found an OS and PFS improvement with triplet chemotherapy, although with an increase of grade 3-4 toxicities.¹⁰ Another meta-analysis assembled data from more than 20 triplet and doublet regimens and concluded that triplet chemotherapy improved OS, PFS, time to progression, and objective response rate in the overall advanced gastric cancer patient population, as well as OS in the Western patient population.¹¹ This meta-analysis also reported that fluoropyrimidine-based triplets had benefit over

non-fluoropyrimidine-based doublets and platinum-based triplets had benefit over non-platinum-based doublets. Regarding anthracycline- and taxane-based triplets, no benefit was observed over doublets. This indicates that fluoropyrimidines and platinum salts are the compounds that most impact treatment efficacy and makes the question of whether oxaliplatin- or cisplatin-based doublets are the best approach relevant.

To address this question, a real-world pool of patients was analyzed in this study. No differences in patients' therapeutic outcomes were observed between both platinum-fluoropyrimidine doublets. Toxicity results were in line with previous reports in the literature, with cisplatin causing more grade 1/2 neutropenia and oxaliplatin more grade 1/2 neuropathy. No differences were found between groups regarding grade 3/4 toxicities.

The question addressed in this study is relevant, because at the time it was designed there was no significant body of evidence comparing cisplatin- and oxaliplatin-based doublets. To our knowledge, this is the first multicentric retrospective study analyzing oxaliplatin- and cisplatin-based doublets in a Western population. A randomized phase III trial was recently conducted in the Asian population comparing cisplatin and oxaliplatin combined with a fluoropyrimidine (S-1).¹² The oxaliplatin group showed improved OS (13.0 vs 11.8 months; HR 0.764; 95% CI 0.636–0.918), PFS (5.7 vs 4.9 months; HR 0.752; 95% CI 0.632–0.895), and time to treatment failure

(5.2 vs 4.7 months; HR 0.763; 95% CI 0.641–0.909) compared with the cisplatin group, as well as less adverse events, except for sensory neuropathy.

The variety of regimens used in clinical practice is one of the reasons why it is so difficult to generate a robust body of evidence in favor of a standard regimen. This was also a limitation in this study, as the 237 patients were receiving several different therapeutic regimens, with few patients in each regimen group. This study has other limitations. Although populations were well balanced, being a retrospective study, a causality relationship cannot be established regarding differences in treatment outcomes. Hence, the value of this study is mainly descriptive. The number of patients in each group was unbalanced, with the oxaliplatin group including more than the double of patients in cisplatin group (41 vs 19, respectively). The treatment paradigm in gastric cancer is changing, with oxaliplatin being increasingly prescribed in first-line setting of metastatic disease, what may account for the different number of patients included in each group. The reason for this change is most probably related to the previously described increasing body of evidence showing a tendency towards better efficacy and toxicity outcomes with oxaliplatin.¹³

Another important issue is that more than half of patients in each group had treatment interruptions, either due to treatment toxicity or treatment ‘holidays’, and also more than a third of patients in each group had treatment intensity adjustments. This suggests that, in the real-world setting, the outcomes of patients treated with chemotherapy regimens not exactly prescribed as per protocol are not much different from those reported in clinical trials.

Although the TT2nd results of this retrospective study are similar to the PFS results reported for the control groups of recent studies (e.g., CHECKMATE-649, KEYNOTE-859), the OS results are much inferior to the ones reported for those control groups. This is probably due to the lack of patient selection in this real-life study and possibly also to the fact that the supportive care available for these patients has improved over the years and that translated into a survival impact.

Conclusion

This was a descriptive retrospective study of first-line treatment of locally advanced/mGC. Treatment outcomes and toxicities of two platinum-fluoropyrimidine conjugates were analyzed and compared. In this locally advanced/metastatic GC cohort, no significant OS and TT2nd line differences were found between OX- and CIS-based doublets, but significant differences in the respective toxicity profiles were observed. Further efforts will be employed to expand this study cohort in the future.

Acknowledgements

The authors acknowledge Inês Vendrell, who spurred this project, and Joana Cavaco-Silva (jo.cvsilva@gmail.com) for the medical writing support.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

HLP: Conception and design; administrative support.

HLP, PMS, SLM, RLB, CMA, IP, AD, LF, LM, GF, FB: Collection and assembly of data.

AM, HLP: Data analysis and interpretation.

All authors: Provision of study materials or patients; manuscript writing and final approval of manuscript.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: Este projeto recebeu uma bolsa da Sociedade Portuguesa de Oncologia no âmbito do concurso de projetos “Your Project”.

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: As autoras 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.

Financial Support: This work was supported by a grant from Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO - Portuguese Society of Oncology).

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.

Referências

1. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, Tolia M, Schizas D, Liakakos T, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med.* 2018;7:123–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239137/>
2. Bittoni A, Del Prete M, Scartozzi M, Pistelli M, Giampieri R, Faloppi L, et al. Three drugs vs two drugs first-line chemotherapy regimen in advanced gastric cancer patients: a retrospective analysis. Springerplus. Springer International Publishing; 2015;4:743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693102/>
3. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Elsevier Masson SAS; 2016;27:v38–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
4. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J FW. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD004064. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238327/>
5. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3905–15. Available from: <https://europepmc.org/article/PMC/3983446>
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa073149>
7. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474114/>
8. Veer E Ter, Mohammad NH, Van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Anderegg MC, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576566/>
9. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26:1435–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>
10. Mohammad NH, ter Veer E, Ngai L, Mali R, van Oijen MG, van Laarhoven HW. Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):429–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267802/>
11. Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):1125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747911/>
12. Xu R, Wang Z-Q, Shen L, Wang W, Lu J-W, Dai G, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: A randomized, phase 3 trial. *JCO.* 2019;37, no. 15_suppl:4017. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4017
13. Zhang F, Zhang Y, Jia Z, Wu H, Gu K. Oxaliplatin-Based regimen is superior to cisplatin-Based regimen in tumour remission as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2019;10:1923–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205551/>

Artigo de revisão sistemática

Autores:

📧 Daniela Brandão¹, 📧 Ana Magalhães Ferreira²

Afiliação:

1. Farmacêutica Assistente, Especialista em Farmácia Hospitalar, Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal
2. Consultora em Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal

ORCID:

Daniela Brandão - 0009-0003-1074-963X
Ana Magalhães Ferreira - 0000-0002-6098-0819

Autor para correspondência:

Daniela Brandão
Serviços Farmacêuticos
Instituto Português de Oncologia do Porto
R. Dr. António Bernardino de Almeida 865,
4200-072 Porto, Portugal
andrea.brandao@ipoporto.min-saude.pt

Recebido/Received: 2023-04-16

Aceite/Accepted: 2023-05-13

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Real-world data of ribociclib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. A pharmaceutical analysis for therapeutic optimization.

Dados da vida real de ribociclib em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático. Uma análise farmacêutica para a otimização terapêutica.

Abstract

Introduction: The treatment of advanced or metastatic breast cancer with ribociclib and other drugs of the same therapeutic group, also known as cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, is associated with the occurrence of adverse reactions. The objective was to study the profile of toxicity that occurred in 130 patients who underwent treatment with ribociclib, between 2018 and 2022, at the Portuguese Institute of Oncology of Porto, and propose ways of managing it.

Among the three drugs of the same therapeutic group available at the Institution, ribociclib was selected because it was being used in a greater number of patients and simultaneously presented cases of switch due to different types of toxicity.

Methods: Analysis of Hospital dispensation records from the outpatient Pharmacy and clinical records of 130 patients, men, and women, who underwent the entire treatment at the Portuguese Institute of Oncology in Porto, between January 1st, 2018, and July 31st, 2022. Treatment interruption, suspension and dose reduction dates and their reasons were determined.

Results: Of the 130 patients studied, 66 patients (51%) maintained the maximum initial dose during the study and 64 patients (49%) had reaction(s) that led to a dose reduction or suspension of treatment.

Hematological adverse events had the highest incidence, followed by hepatic and cardiac events. The median time under treatment was 21 months (considering the 130 patients) and 18 months for the first-line cohort of patients (116 patients).

Conclusion: The incidence of adverse events responsible for therapeutic adjustment in patients undergoing treatment with ribociclib is high, justifying the establishment of multidisciplinary prevention and action protocols.

Key-words: Breast Cancer, drug therapy, incidence, toxicity.

Resumo

Introdução: O tratamento do Cancro da mama avançado ou metastático com ribociclib bem como com outros fármacos do mesmo grupo terapêutico, também designados de Inibidores de cinases dependentes de ciclinas 4/6, está associado à ocorrência de reações adversas. O objetivo foi estudar o perfil de toxicidade ocorrida em 130 doentes que realizaram tratamento com ribociclib, entre 2018 e 2022, no Instituto Português de Oncologia do Porto, e propor formas de gestão da mesma. Entre os três fármacos do mesmo grupo terapêutico disponíveis na Instituição, foi selecionado o ribociclib por estar associado a um maior número de doentes em tratamento e simultaneamente apresentar casos de *switch* devido a diferentes tipos de toxicidade.

Métodos: Foram analisados os registos hospitalares de dispensa da Farmácia de Ambulatório e registos clínicos de 130 doentes, homens e mulheres, que realizaram a totalidade do tratamento no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO Porto), entre 1 de janeiro de 2018 e 31 de julho de 2022. Determinaram-se datas de interrupção de tratamento, de suspensão e de redução de dose e apuraram-se motivos.

Resultados: Dos 130 doentes estudados, 66 doentes (51%) dos doentes mantiveram a dose inicial máxima durante o período analisado e 64 doentes (49%) apresentaram eventos adversos que motivaram redução de dose ou suspensão de tratamento. O evento adverso com maior incidência, neste último grupo, foi a toxicidade hematológica, seguida da hepática e cardíaca. A mediana de tempo sob tratamento foi de 21 meses (considerando os 130 doentes) e de 18 meses para a coorte de doentes de 1ª linha de tratamento (116 doentes).

Conclusão: A incidência de eventos adversos responsáveis pelo ajuste terapêutico em doentes sob tratamento com ribociclib é elevada justificando o estabelecimento de protocolos de prevenção e de atuação multidisciplinares.

Palavras-chave: Cancro da mama, terapêutica farmacológica, incidência, toxicidade.

Introduction

Worldwide, among women, Breast Cancer (BC) is the most diagnosed form of cancer and the main cause of death from cancer.¹ Approximately 70% of patients with BC have a histological subtype hormone receptor (HR)-positive with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative. For patients with BC HR+/HER2-, the European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines recommend initiation of therapy with an aromatase inhibitor (AI), tamoxifen, high-dose fulvestrant, or Cyclin-Dependent Kinase inhibitors 4/6 (CDKi4/6).² Clinical studies of the combination of endocrine therapy with CDKi4/6 (abemaciclib, palbociclib and ribociclib) have shown high benefits in terms of progression-free survival in the treatment of advanced or metastatic breast cancer HR+/HER2-, in the first and second line, but also in the overall survival in the first line for ribociclib.³⁻¹⁰ The approval and funding of the combination of CDKi4/6 with endocrine therapy by INFARMED, in patients with BCHR+/HER2-, completely changed the treatment algorithms in this subpopulation of patients.¹¹

CDKi4/6 have cell cycle regulatory enzymes as their therapeutic target, on which they act by inhibition, in a selective and reversible way, but enzymatic studies reveal distinct affinity profiles for CDK4 and CDK6 and other isoforms. Thus, despite having a common toxicity profile, they reveal pharmacodynamic particularities that must be considered. The same can be said regarding the pharmacokinetics of abemaciclib, palbociclib and ribociclib, as it has implications in terms of the dosage schedule, but also in the management

of pharmacological interactions and toxicity. These aspects gain even greater impact when analyzing drugs for massive, prolonged use, in different lines and therapeutic contexts. In this study, we intended to analyze the toxicity profile of the drug ribociclib, a CDKi4/6 with the aim of optimizing its use considering adverse reactions (ARs) and the way they were managed.

Methods

This is a retrospective, non-interventional, single-center cohort study of pre-, peri-, and post-menopausal women and men with locally advanced or metastatic breast cancer, hormone receptor (HR+/HER2- who started treatment with ribociclib between the 1st of January 2018 and 31st of July 2022.

All patients who did not undergo full ribociclib treatment through dispensation by the Outpatient Pharmacy or who started ribociclib in the context of a clinical trial were excluded. Before starting to collect data for this study, the Board of Directors, the Ethics Committee, and the Data Protection Officer of the IPO Porto approved this study. Patient informed consent was not required due to the retrospective observational nature of this study.

The data were analyzed using descriptive statistics. The median duration of treatment was calculated using the Kaplan-Meier method, considering a 95% confidence interval (CI). If the event did not occur, time was censored at the end of the follow-up. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel and R software (version 4.1.0).

Demographic and all clinical data were extracted from the patient's electronic clinical file and from the administrative records of drug dispensing at the Outpatient Pharmacy at IPO Porto. The confidentiality and anonymity of the data for analysis were considered.

In data collection, the following demographic and clinical variables were considered: Age at the beginning of treatment; hormonal status (pre or post-menopause); Sex; Weight (Kg); Height (cm); Therapeutic line; Time under therapy; Time until dose reduction occurs (if applicable); Time between the withdrawal of adjuvant treatment and relapse (if applicable); Type of adverse reaction; Valuable comorbidities; Concomitant medication; Type of metastasis (location); Pharmacological combination (aromatase inhibitor or fulvestrant).

Menopause status, line of treatment, dose modifications, and treatment persistence were defined according to the following assumptions:

1. The patients that were taking LHRH analog simultaneously with CDKi, were considered women in pre or peri-menopause;
2. Dose modifications were identified by any change in dose and amount of ribociclib dispensed and confirmed by information in the electronic clinical record;
3. Persistence of dose and treatment was defined by the exist-

ence of a record of dispensing and quantity dispensed.

Patients subjected to the exchange of ribociclib for another CDKi (abemaciclib or palbociclib) due to toxicity, were analyzed to understand if the toxicity profile was maintained. In these patients, parameters such as comorbidities, changes resulting from the disease itself, and concomitant medication that could explain the observed adverse reaction or better tolerability to another CDKi were also studied, based on knowledge of the three drugs regarding pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Results

Between the 1st of January 2018 and the 31st of July 2022, the Ambulatory Sector of the Pharmaceutical Services of the IPO Porto dispensed ribociclib to 127 women and 3 men combining endocrine therapy for their advanced or metastatic BC, using electronic prescription from the medical oncology department. The median age at onset was 58 years in females (from 32 to 79 years) and 56 years in males (from 56 to 82 years). Among the 127 women, 31 were receiving LHRH analog. 116 patients (89%) were in the first-line palliative treatment, 12 patients (9%) in the second-line palliative treatment, and 2 patients (2%) in the third-line palliative treatment. Of the patients receiving ribociclib as a first-line palliative treatment, 23% progressed under adjuvant treatment, 50% were treatment-naïve and 27% had undergone and completed adjuvant treatment. Of these 27%, corresponding to 31 patients, 3 had progressed up to 12 months after completion of adjuvant treatment.

Table 1. Endocrine therapy used in combination with ribociclib.

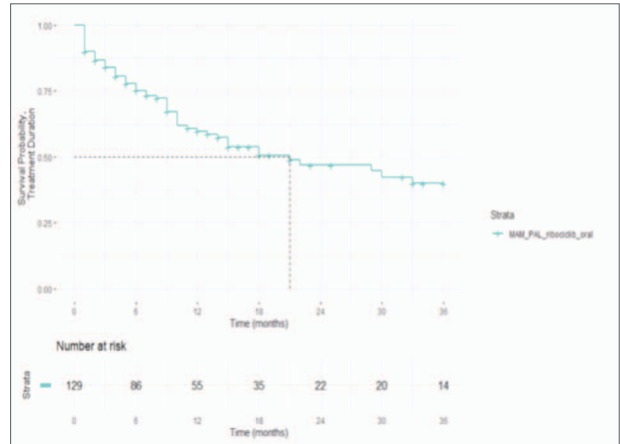
Endocrine therapy	Number of patients	Percentage of patients
Letrozol	82	63%
Fulvestrant	16	12%
Letrozol + LHRH analogue	31	24%
Fulvestrant + LHRH analogue	1**	1%

** 1 of the 3 men.

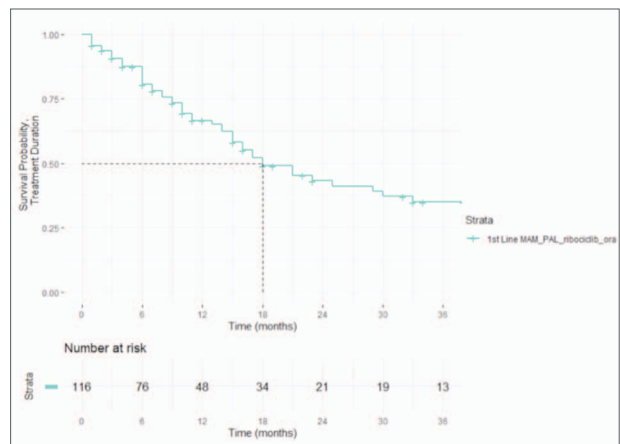
The estimated median time under ribociclib treatment was 21 months and as 1st line treatment, 18 months. (Graphics 1 and 2)

Adverse event/toxicity that motivated dose reduction: 51% of the patients maintained the maximum dose during the analyzed period and 49% had an adverse event that led to a dose reduction or treatment suspension.

The earliest occurrence of AR that led to the 1st dose reduction occurred in the 1st treatment cycle (within 28 days) and the latest, in the 29th cycle. On average, the 1st dose reduction happened in the 6th cycle.



Graphic 1. Estimated persistence under ribociclib – Kaplan Meier



Graphic 2. Estimated persistence under 1st line ribociclib – Kaplan Meier

Table 2. EDocumented adverse reactions in patients on ribociclib with dose reduction or treatment discontinuation.

Adverse reaction/Toxicity	Number of patients
Hematologic	35
Hepatic	12
Cardiac	6
Cutaneous	6
Anorexia	3
Pruritus	2
Renal	2
Diarrhea	1
Dyspnoea	1
Myalgia	1
Nausea	1

Note: some patients had more than one AR during treatment; excludes adverse reactions from patients that kept the initial dose.

Table 3. Occurrence of the most frequent ARs – temporal location.

	Occurrence of the 1st Reduction		
	Earlier (cycle)	Late (cycle)	Average (cycle)
Hematologic	2	12	4
Hepatic	2	19	7
Cardiac	2	14	6
Cutaneous	2	6	4

Table 4. ARs that motivated the change of CDKi (n° of patients).

ARs that motivated the change to	Palbociclib	Abemaciclib
Hepatic	7	-
Cardiac	3	-
Cutaneous	2	1
Hematologic	1	1

Changing treatment for another CDKi (palbociclib or abemaciclib)

Of all the patients studied, 15 underwent a switch to another CDKi (palbociclib or abemaciclib) and 14 were able to continue treatment with the new drug, considering them on the same therapeutic line. The switch was motivated by the appearance of AR associated with treatment with ribociclib.

a) Change of drug due to hematologic toxicity

The only patient whose medication switch did not result in pharmacological benefit was due to hematologic toxicity. After two cycles of ribociclib (the second cycle already with dose reduction to 400mg/day) he presented pancytopenia, with neutropenia G3*, thrombocytopenia G3*, and anemia G3*. About 2 months after discontinuing ribociclib, he started abemaciclib due to its lower potential for hematologic toxicity.²⁰ At that time, the blood count had recovered, but at the end of the 1st cycle with abemaciclib, the patient presented thrombocytopenia G4*, neutropenia G3* and anemia G3*. The possibility of this hematologic condition being related to medullary invasion prior to treatment (bone metastasis) was not excluded, and the question remained whether it was hematologic toxicity caused by treatment with CDKis. The patient died in less than 1 month.

* Classification according to CTCAE version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

b) Change of drug due to cardiac toxicity

One of the patients who switched from ribociclib to palbociclib had a QTc value of 475 msec on the 14th day of the 1st cycle (c1d14) of treatment. This parameter had not been

previously studied for this patient who was undergoing concomitant therapy, but none of them had the potential to prolong QTc. The patient was, however, taking atorvastatin, whose concomitant use has the potential for interaction and consequent risk of increased plasma concentration.

A second patient also achieved pharmacological success with the same change of medication but had started ribociclib with a previous QTc of 466 msec. On the 14th day of the 1st cycle (c1d14) it presented QTc 484 msec. The patient discontinued the treatment with ribociclib and switched to palbociclib, which did not show cardiac toxicity. The patient in question, in addition to having started ribociclib with a QTc value above that recommended in the Summary of Product Characteristics (SmPC), was simultaneously taking venlafaxine, a drug with the potential to interact with ribociclib, which could result in an increase in its plasma concentration and prolonging effect of QTc. Its combination with palbociclib, according to the literature used, presents a low risk of interaction.¹²

c) Change of drug due to liver toxicity

All patients who underwent the exchange of ribociclib for palbociclib were able to continue treatment with the new drug until disease progression. All were taking ribociclib in combination with letrozole. Only one had liver metastases but without biochemical changes before starting treatment with ribociclib.

From the analysis of one of the patients who underwent the exchange of ribociclib for palbociclib due to liver toxicity, AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) G3* elevation occurred on the 6th treatment cycle. The switch to palbociclib was only performed after screening for viral infections and toxicity related to other medication, liver biopsy, and recovery to normal ALT and AST values. This process took about 8 months. After the suspension of ribociclib, the patient showed improvement in biochemical parameters, but in the meantime, two months after this same suspension, he contracted a Covid-19 infection, which again worsened the analytical results. The new treatment, with palbociclib, even at a dose of 125 mg (maximum) did not show liver toxicity.

d) Change of drug due to Cutaneous toxicity

In the total of 130 patients analysed, there were 6 cases of skin toxicity which led to the change of treatment to another CDKi in 3 of the 6 patients. In the remaining 3 patients, treatment continued after the dose reduction to 400 mg. In all patients who underwent a drug change, after discontinuing ribociclib, there was an improvement in symptoms allowing treatment to continue. None of the 3 patients stopped cutaneous reactions with the new drug, but only 1 did not require any topical or systemic intervention by dermatology. With this in mind, it's impossible to

conclude if the improvement was related to the new CDKi, or as a result of the dermatological intervention. There seems to be no intervention plan for this type of toxicity and some difficulty in typifying it due to its different forms of presentation and extent (pruritic rash, pustules, macular lesions, eczema, and folliculitis).

Discussion

The medians of time under treatment extracted are quite impressive and validate the importance of this “therapeutic weapon”. The percentage of patients who had a dose reduction or discontinued treatment due to toxicity, as well as the toxicity profile, highlights the importance of devising toxicity management strategies and the improvement of drug selection. The success verified with the drug exchange for another CDKi reinforces this position. For such, therapeutic protocols must be created with eligibility criteria for each CDKi drug.¹³⁻²¹ Regarding cutaneous toxicity, although it seems to be transversal to the drug class, the replacement of ribociclib by another drug from the same therapeutic group seems to have been favorable and prevented the need for a treatment line switch. However, a directed intervention should be carried out as early as possible and these manifestations should be classified, followed by the establishment of intervention protocols.²²

The co-administered medication must also be analysed before starting the treatment, to avoid potentiation of individual or joint toxicity and, if necessary, adjusted. If this work is not carried out, it is possible that part or all the toxicity identified as associated with one drug could be originated from the other drug that shares the same metabolism pathway or even pharmacodynamics.

Moreover, it's important to conclude that it's possible to switch ribociclib to abemaciclib or palbociclib with a therapeutic response and potential reduction of the toxicity.

Acknowledgments

I would like to thank Patricia Redondo and Ana Sofia Teixeira, from the Outcomes Lab of IPO Porto, for supporting the statistical analysis and Marina Borges, former coordinator of the Research Group on Management, Results, and Economics in Health Care - IPO Porto Research Centre (CI-IPOP) for supporting the request for institutional authorization to carry out the study.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

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

AF: critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: As autoras 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: As autoras declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: As autoras 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.

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).

Referências

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. September 23, 2020; 31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 ;375(20) :1925-1936. doi :10.1056/NEJMoa1607303
- Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2582]. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomized

- phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
 8. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
 9. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5:5. Published 2019 Jan 17, . doi:10.1038/s41523-018-0097-z
 10. First-Line Treatment with Ribociclib plus Letrozole Shows a Significant Overall Survival Benefit in HR-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer, Findings from the final overall survival analysis in the MONALEESA-2 study, ESMO 22 Mar 2022 <https://www.esmo.org/oncology-news/first-line-treatment-with-ribociclib-plus-letrozole-shows-a-significant-overall-survival-benefit-in-hr-positive-her2-negative-advanced-breast-cancer>
 11. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
 12. <http://www.cyclibtool.org/buscaador-text>
 13. Concetta E Onesti, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. doi: 10.1080/14737140.2021.1852934. Epub 2020 Dec 13
 14. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A, Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist* 2017;22:1-10.
 15. Farhat F, Tarabaih M, Kanj A, Aoun M, Kattan J, Assi T, Awada A. Palbociclib safety and efficacy beyond Ribociclib-induced liver toxicity in metastatic hormone-receptors positive breast cancer patient, *Anti-Cancer Drugs* 2020, 31:85-89
 16. Araujo A, Costa MI, Dimas F, Carreteiro C Andreozzi V. POSB5 Real-World Patterns of Treatment and Dose Modification with CDK1 4/6 for Advanced Breast Cancer in Portugal. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.115>
 17. Bellet M, Ahmad F, Villanueva R, Valdivia C, Palomino-Doza, Ruiz A, González X, Adrover, Azaro A, Valls-Margarit M, Parra JL, Aguilar J, Vida M, Martín A, Gavilá J, Escrivá-de-Romaní S, Perelló A, Hernando C, Lahuerta A, Zamora P, Reyes V Alcalde, Masanas H, Céliz P, Ruíz I, Gil M, Seguí MA, de la Peña L. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. doi: 10.1177/1758835919833867. eCollection 2019.
 18. Burris HA, Chan A, Bardia A, Beck JT, Sohn J, Neven P, Tripathy D, Seock-Ah Im, Chia S, Esteva FJ, Hart L, Zarate JP, Ridolfi A, Lorenc KR, Yardley DA. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer* 125, 679–686 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038>
 19. Durairaj C, Garcia AR, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, Finn RS, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Zheng J, Wilner KD, Wang DD. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anti-cancer Drugs* 2018,00:000-000
 20. Bartlett CH, Mardekian J, Yu-Kite M, Cotter MJ, Kim S, Decembrino J, Snow T, Carson KR, Rockland JM, Kraus AL, Wilner KD, Oharu N, Schnell P, (Ray) Lu D, Tursi JM. Real-world evidence of male breast cancer (BC) patients treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET). *Clinical and Pharmacology & Therapeutics* vol 111 number 1, January 2022.
 21. Roncato R, Angelini J, Pani A, Cecchin E, Sartore-Bianchi A, Siena S, De Mattia E, Scaglione F and Toffoli G, CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6350; doi:10.3390/ijms21176350
 22. Lustberg M, Wesolowski R, VanDeusen J, Stover D, Suarez GT, Cherian M, Kaffenberger B, Dulmage B. Presentation and management of diverse cutaneous reactions after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor use. *JAAD* May 04, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.092>

Artigo de revisão sistemática

Autores:

© Joaquim Soares do Brito¹, Miguel Esperança Martins², Rodrigo Goes¹, André Spranger¹, Paulo Almeida¹, Isabel Fernandes², José Portela¹

Afilição:

1. Department of Orthopedics and Trauma, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, 1649-028 Lisboa, Portugal
2. Department of Medical Oncology, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, 1649-028 Lisboa, Portugal

ORCID:

Joaquim Soares do Brito - 0000-0003-0132-7526

Autor para correspondência:

Joaquim Soares do Brito
Department of Orthopedics and Trauma
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
1649-028 Lisboa, Portugal
joaquimsoaresdobrito@gmail.com

Recebido/Received: 2023-03-15

Aceite/Accepted: 2023-04-16

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Clinical features and management strategies for primary bone sarcomas: experience of a Portuguese Sarcoma Center

Características clínicas e estratégias de abordagem para sarcomas ósseos: experiência de um Centro de Referência de Sarcomas em Portugal

Abstract

Purpose: Primary bone sarcomas (PBSs) are rare neoplasms with dismal prognosis, which need to be managed in Sarcoma Reference Centers (SRC). We intended to characterize PBSs in our own reference center and to provide data regarding the quality of the work that has been developed during the last decade in our SRC.

Methods: Retrospective review of the clinical and pathological features that characterize a group of adult patients with a PBSs treated in our institution between 2012 and 2021.

Results: We identified 60 patients with PBSs from which relevant data could be retrieved. Osteosarcoma, chondrosarcoma, giant cell tumor of bone and Ewing sarcoma were identified, with endoprosthesis replacement being the most common surgical option. Most surgical margins were evaluated as R0 resections, and Enneking staging IIB at presentation was common. The average overall survival was 30.2 months, with 30 months for osteosarcoma; 36.4 months for chondrosarcoma, and 11.8 months for Ewing sarcoma.

Conclusions: Epidemiologic features of PBSs treated in our institution are like others elsewhere reported. While overall survival in our series needs to be improved, better political and organizational decisions are desperately needed to meet this major goal.

Key-words: Primary bone sarcomas; epidemiology; surgery; outcomes; sarcoma reference centers.

Resumo

Introdução: Os sarcomas ósseos representam um grupo de neoplasias raras com prognóstico desfavorável, devendo por isso ser abordados em Centros de Referência (CR). Neste trabalho, os autores pretenderam caracterizar os sarcomas ósseos tratados no seu CR, analisando o trabalho desenvolvido no decorrer da última década.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos dados clínico-patológicos que caracterizam um grupo de adultos com sarcomas ósseos tratados na nossa instituição durante década que decorreu entre 2012 e 2021.

Resultados: Foram identificados 60 doentes com sarcomas ósseos para os quais foi possível obter informação clínica relevante. Foram identificados osteossarcomas, condrossarcomas, tumores de células gigantes e sarcomas de Ewing, para os quais a ressecção alargada com reconstrução recorrendo a endopróteses modulares foi a solução cirúrgica mais utilizada. A maioria

das margens cirúrgicas foram classificadas como R0, e o estadió IIB segundo Enneking foi o mais frequentemente encontrado à data do diagnóstico. A sobrevida global média foi de 30.2 meses, enquanto para o grupo de doentes com osteossarcoma, condrossarcoma e sarcoma de Ewing foi de 30, 36.4 e 11.8 meses, respetivamente.

Conclusões: As características epidemiológicas dos sarcomas ósseos tratados no nosso CR são sobreponíveis às descritas na literatura. Nesta série existe uma clara necessidade em melhorar taxas de sobrevida, contudo, uma maior e melhor lógica nas decisões político-organizacionais deverá ser implementada de modo a ir de encontro a este objetivo.

Palavras-chave: Sarcomas ósseos; epidemiologia; cirurgia; resultados; centros de referência de sarcomas.

Introduction

Primary bone sarcomas (PBSs) are rare neoplasms with an overall incidence that ranges between 0.8 to 0.9 cases per 100 000/year.¹⁻³ Among the most relevant PBSs subtypes we can find osteosarcoma (OS), chondrosarcoma (CS), Ewing Sarcoma (ES), giant cell tumor (GCTB) of bone, and chordomas.¹ In line with what is reported in other regions of the world, European studies describe OS and ES as presenting a relatively high incidence in the second decade of life, whereas CS, namely conventional CS, show a more significant incidence in older age.² GCTB is a locally aggressive, rarely metastasizing bone tumor, with an incidence of 1 case per 1 000 000/year, mainly affecting young adults, while chordomas are low-grade notochordal tumors with an incidence of approximately 0.08 cases per 100 000/year that frequently arise from axial skeleton with a peak incidence between 50–60 years of age.^{2,4} Besides its well documented rarity, PBSs carry the significant burden of high mortality rates, with scarce development of effective new therapeutic approaches and subsequent absence of real improvement of survival rates over the last decades.⁵ The exception to this general rule is GCTB, where the prognosis is usually good, given the low metastatic rate and rare malignant transformation.⁶

Due to PBSs rarity, each country must strive to promote the development of Sarcoma Reference Centers to provide a more complete and specialized approach to each one of these entities.^{7,8} Only then, the aspirations to offer an optimal treatment for each patient with improved functional and oncological outcomes may be fulfilled.⁷

Information regarding sarcomas specific national epidemiological patterns, treatment and outcomes scenario in our country is exceedingly short. With this manuscript the authors intend to revise epidemiologic features of PBSs patients that were managed at our institution, further exploring the surgical treatment options that were offered and limb preservation rate. Additionally, major oncologic outcomes as quality of surgical margins and overall survival were also analyzed.

We hope this manuscript can help to better characterize PBSs, and to provide important data regarding the quality of the work that has been developed during the last decade in our Sarcoma Reference Center.

Methods

We performed a retrospective study evaluating clinical and pathological features that characterize a group of adult patients with a primary malignant bone tumor diagnosis, including GCTB, that underwent treatment at our institution. The research was restricted from 2012 until 2021, to patients exclusively treated in our institution, and where relevant epidemiologic, oncologic, and therapeutic data could be retrieved from medical charts. All patients considered had at least six months of follow-up.

Patients age, gender, tumor location, histopathological diagnosis, surgical treatment options, quality of surgical resection, staging at presentation, overall survival rates and current patient's status, were analyzed. For those rare cases where surgical treatment did not take place, the final diagnosis was based on the histopathological analysis of the biopsy specimen.

Regarding patients staging at presentation, we used the more surgical oriented Enneking classification, however, for GCTB cases we used the Campanacci classification.^{9,10} The surgical margin classification was based on the classical principles of resections with visible disease left on the surgical field (R2); resections with microscopic disease in the surgical margins (R1); or resections with clean microscopic margins (R0). To classify patient's current status, we used the terms dead of disease (DOD) for those patients where the cause of death was sarcoma related; dead from other causes (DOC) for those cases where the cause of death was unrelated with the sarcoma; alive with active disease (AAD) for those which are still alive but with local recurrence (LR) or distant metastases (DM); and alive without disease (AWD) for those patients where the late evaluation did not found any evidence for LR or DM.

Participation consent was obtained for all the participating patients and the study was carried out in line with the Declaration of Helsinki.

Results

Patients sample and epidemiologic features

Among 296 patients with bone and soft tissue sarcomas treated at our institution during the decade 2012-2021, we identified 60 with a primary bone sarcoma diagnosis. The average age of the patients was 40.6 years-old (Min: 17; Max: 81), with 32 male (53.3%) and 28 female (46.7%) patients. Regarding the diagnosis, OS was the most frequent histology (26 cases/43.3%), followed by CS (12 cases/20%) and GCTB

(9 cases/15%). ES was the final diagnosis in six cases (10%), while the remaining seven cases (11,7%) corresponded to different other sub-types (Table 1).

The distal femur (21 cases/35%) was by far the most identified location, followed by the proximal tibia (10 cases/16,7%), proximal femur (8 cases/13,3%) and pelvis (seven cases / 11,7%). The remaining nine cases (15%) were topographically distributed by different skeletal locations (Table 2).

When putting the scope on the volume of cases per year we can verify that most bone sarcomas were treated during the last five years (Figure 1). However, there is an exception to this increasing yearly number of cases pattern, particularly the year 2020.

Treatment options: surgical management and non-surgical cases

Regarding the surgical treatment, endoprosthetic replacement (26 cases/43,3%) was the major reconstructive option after sarcoma wide resection; followed by amputations (16 cases/26,7%), osteosynthesis with vascularized autografts or allografts (four cases), and bone resections without any kind of reconstructions (four cases). Reconstructions using plates and adjuvants like polymetimetacrilate (PMMA) were the preference in other four occasions, while several other techniques were employed in six other procedures. Three cases were managed without surgery: one patient with metastatic disease at presentation, and two patients which refused surgery due to potential functional impact and expected surgery-related complications (Table 3).

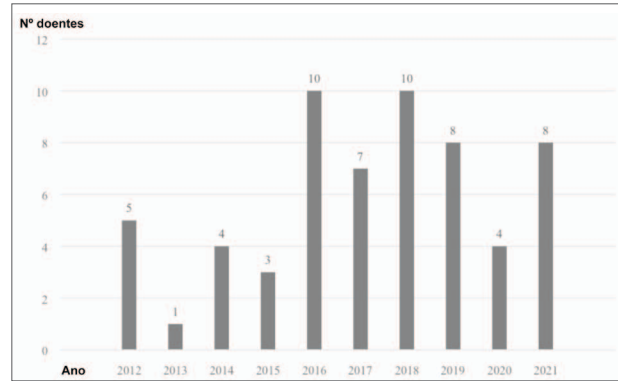


Figure 1. Treated Bone Sarcomas distribution per year along the decade 2012-2021.

Oncologic outcomes: staging at presentation, surgical margins, overall survival, and patient’s current status

Surgical margins assessment was not feasible for those GCTB treated with intralesional resection (three cases), not even for those three cases treated with definitive radiotherapy or with a palliative approach (Table 2). In another single case, which presented metastatic disease at diagnosis, an osteosynthesis without tumor resection was promoted and consequently such margins evaluation was not viable. For the remaining patients, 39 R0 resections (73,6%), 13 R1 resections (24,5%) and one R2 resection (1,9%) were recorded (Table 4).

Regarding patients staging at clinical presentation, the Enneking staging system was used for all sarcomas excluding GCTB cases, where the specific Campanacci staging system

	Patients	Histologic diagnosis	Histologic subtype
Study sample	60 patients		
Gender	Male – 32 patients Female – 28 patients		
Mean average Age	40.6 years-old; Min: 17 years-old Max: 81 years-old		
		Osteosarcoma (26 cases)	Conventional Osteosarcoma (14 cases) Low-grade Central Osteosarcoma (2 cases) Paraosteal Osteosarcoma (5 cases) Periosteal Osteosarcoma (2 cases) Telangiectatic Osteosarcoma (3 cases)
		Chondrosarcoma (12 cases)	Grade 1 Chondrosarcoma (4 cases) Grade 2 Chondrosarcoma (7 cases) Grade 3 Chondrosarcoma (1 case)
		Ewing Sarcoma (6 cases)	
		Bone giant cell tumor (9 cases)	
		Other Sarcomas (7 cases)	Synovial Sarcoma (1 case) Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma (1 case) Primary Malignant Giant Cell Tumor (2 cases) Bone Leiomyosarcoma (1 case) Bone Fibrosarcoma (1 case) Malignant Epithelioid Hemangioendothelioma (1 case)

Table 2. Epidemiologic features of primary bone sarcomas patients by anatomic location.

Anatomic location of bone sarcomas	Diagnosis	Number of patients affected
Scapula	Ewing Sarcoma	1
Clavicle	Ewing Sarcoma	1
	Malignant Epithelioid Hemangioendothelioma	1
Proximal humerus	Conventional Osteosarcoma	1
	Telangiectatic Osteosarcoma	1
	Grade 1 Chondrosarcoma	1
Distal radius	Giant Cell Tumor of Bone	1
Pelvis	Ewing Sarcoma	1
	Synovial Sarcoma	1
	Grade 1 Chondrosarcoma	2
	Grade 2 Chondrosarcoma	2
	Grade 3 Chondrosarcoma	1
Proximal femur	Ewing Sarcoma	1
	Conventional Osteosarcoma	3
	Periosteal Osteosarcoma	1
	Telangiectatic Osteosarcoma	1
	Grade 2 Chondrosarcoma	1
	Giant Cell Tumor of Bone	1
Femur diaphysis	Conventional Osteosarcoma	1
	Periosteal Osteosarcoma	1
Distal femur	Conventional Osteosarcoma	8
	Paraosteal Osteosarcoma	1
	Low-grade central Osteosarcoma	1
	Grade 2 Chondrosarcoma	3
	Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma	1
	Bone Leiomyosarcoma	1
	Bone Fibrosarcoma	1
	Giant Cell Tumor of Bone	5
Proximal Tibia	Conventional Osteosarcoma	2
	Low-grade Central Osteosarcoma	1
	Paraosteal Osteosarcoma	1
	Telangiectatic Osteosarcoma	1
	Grade 1 Chondrosarcoma	1
	Primary Malignant Giant Cell Tumor	2
	Giant Cell Tumor of Bone	2
Tibia diaphysis	Paraosteal Osteosarcoma	1
Distal tibia	Ewing Sarcoma	1
Foot	Paraosteal Osteosarcoma	1
	Grade 2 Chondrosarcoma	
Lumbar spine	Ewing Sarcoma	1

was preferred. The most often Enneking staging classification was IIB (27 cases/52,9%), followed by stage IB in 10 occasions (19,6%), stage III in 9 patients (17,7%), stage IIA in 4 cases (7,8%) and IA in one single patient (2%). Regarding the nine GCTB cases, seven were classified as grade III (77,8%) and two as grade II – 22,2% (Table 3).

The average overall survival (excluding all GCTB cases) was 30.2 months (Min: 2; Max: 81). Among the OS patients the average overall survival was 30 months (Min: 2; Max: 68), while for CS patients the average overall survival was 36.4 months (Min: 6; Max: 81), and 11.8 months for ES patients (Min: 2; Max: 22). Regarding the remaining sarcoma diagnosis, the altogether average overall survival was 33.6 months (Min: 8; Max: 65).

In December 2021, the end date for the inclusion within this

study, 23 patients died from causes related with bone sarcoma, while four were alive with active disease, and 32 alive without evidence of disease. One patient died from unknown causes (Table 5).

Discussion

Primary bone sarcomas are characterized by multiple and complex challenges that are posed to the investigator, clinician, and patient.¹¹ Their rarity combined with their intrinsic biologic aggressivity, and clinical heterogeneity creates a vast array of difficulties that complicate the identification, diagnosis, and treatment of these entities. As such, the development of Sarcoma Reference Centers is of paramount importance to offer the best chances to overcome this disease.^{7,12}

Table 3. Characterization of surgical and non-surgical treatments.

			Number of cases
Surgical Cases	Reconstruction with Endoprosthesis	Simple	23
		Allograft-Prosthesis Composite (APC)	3
	Arthrodesis	With metal implant	1
		With allograft	1
	Reconstruction with bone graft	Vascularized Bone Graft (Fibula) + allograft	3
	Reconstruction with Osteosynthesis	With metal implants	2
		With metal implants and adjuvants (bone graft and/or polymethylmetacrilate)	4
	Ablative surgery (Amputation)	Hindquarter amputation	2
		Hip disarticulation	2
		Above Knee amputation	8
		Below knee articulation	2
Ray amputation		1	
	Forequarter amputation	1	
	Resection without reconstruction	4	
Non-Surgical Cases	Definitive Radiotherapy (RT)		2
	Palliative Chemotherapy + RT		1

Table 4. Oncologic outcomes: staging at presentation, surgical margins and patient's current status.

			Number of cases
Staging at presentation	Enneking Staging System	IA	1
		IB	10
		IIA	4
		IIB	27
		III	9
	Campanacci Staging System	I	0
		II	2
III		7	
Surgical margins	R0		39
	R1		13
	R2		1
	NA		7
Patients Current Status	DOD		23
	DOC		1
	AAD		4
	AWD		32

Notes: NA – Not applicable; DOD – dead of disease; DOC – dead of other causes; AAD – Alive and With Active Disease; AWD – Alive Without Disease.

Table 5. Oncologic outcomes by diagnosis.

	Surgical margins	Overall survival (months)	Patients status
Osteosarcoma	R0 – 25 patients	30 (Min: 2; Max: 68)	DOD – 10 patients
	R1 – 0 patients		DOC – 1 patient
	R2 – 0 patients		AAD – 2 patients
	NA – 1 patient		AWD – 14 patients
Chondrosarcoma	R0 – 8 patients	36.4 (Min: 6; Max: 81)	DOD – 4 patients
	R1 – 2 patients		DOC – 0 patients
	R2 – 0 patients		AAD – 1 patient
	NA – 2 patients		AWD – 8 patients
Ewing Sarcoma	R0 – 2 patients	11.8 (Min: 2; Max: 22)	DOD – 5 patients
	R1 – 2 patients		DOC – 0 patients
	R2 – 1 patient		AAD – 1 patient
	NA – 1 patient		AWD – 0 patients
Other Sarcomas	R0 – 4 patients	33.6 (Min: 8; Max: 65)	DOD – 4 patients
	R1 – 2 patients		DOC – 0 patients
	R2 – 0 patients		AAD – 0 patients
	NA – 1 patient		AWD – 3 patients
All Sarcomas		30.2 (Min: 2; Max: 81)	DOD – 23 patients
			DOC – 1 patient
			AAD – 4 patients
			AWD – 25 patients

Notes: NA – Not applicable; DOD – dead of disease; DOC – dead of other causes; AAD – Alive and With Active Disease; AWD – Alive Without Disease.

This principle has been recently applied in our country, and our institution is one of the few certificated Sarcoma Reference Centers, specifically treating adult bone sarcomas, while other specific pediatric hospitals are responsible for the management of these patients. Nonetheless and since then, the number of sarcomas firstly approached and treated at our institution has been rising every year.

According to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a so-called Sarcoma Reference Center should treat at least 150 new sarcomas per year, to acquire enough experience to more appropriately manage these neoplasms.¹³ For bone sarcomas, a minimum of 20 cases per year is a threshold that should be overcome for any institution to be considered a reference center. However, the national number of cases per year is deeply dependent on the population size. Considering 10 million inhabitants for our country and extrapolating from an incidence of 8 to 9 cases per million/year, there will be, theoretically and approximately, 80 to 90 cases of new PBSs diagnosis each year in Portugal.² At the same time, there are five adult Sarcoma Reference Centers and two pediatric hospitals recognized by Portugal's Ministry of Health as institutions with capability to manage sarcoma cases. Comparatively, the United Kingdom has six Sarcoma Reference Centers and a national population of 67 million people.¹⁴ Keeping this in mind, all national sarcoma reference centers in our country should be considered as low-volume centers at the most.

In our case, we are observing an increasing number of patients with a bone sarcoma diagnosis, that are treated at our institution (**Graphic 1**), except for 2020 (probably in relation with the COVID-19 pandemic, where the global number of oncologic diagnoses diminished dramatically).^{15,16} In the year of 2023, we've already diagnosed and treated seven patients with bone sarcomas only from January to March, a fact that strengthens our interpretation of the epidemiological pattern of 2020 (data not shown).

Despite the inevitable lack of experience due to the low volume of bone sarcomas, our institution is characterized by a steady growing process, allied with a great deal of commitment from all the involved clinicians. A multidisciplinary team meeting was created and a tremendous effort to offer timely clinical evaluation, staging studies and multimodal treatment is on the move. Concomitantly, we have created a sarcomas sample collection in the hospital's associated Biobank (Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes Biobank) and we're currently developing different basic, translational, and clinical investigation projects in close cooperation with Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes and participating in different clinical trials in cooperation with the Oncology Department. Our hope is to achieve clinical practice excellence, properly approaching all kind of sarcomas as soon as possible, and to open and enlarge avenues of knowledge regarding different types of bone sarcomas biological characteristics and susceptibilities, desirably shaping the future of the

therapeutic landscape of these tumors.

Unsurprisingly, from the analysis of our sample we found OS and CS as the most common subtypes of PBSs, followed by ES, and GCTB, which despite not being a malignant tumor per se, is often presented together with all the other bone sarcomas.¹ Notably, we did not find any case of chordomas within our series. The explanation probably lies in the frequent involvement of the cranio-cervical junction and sacrum, which are mainly managed by the neurosurgeons in our institution. Also, the anatomic distribution pattern of our series of bone sarcomas favored the distal femur, proximal femur, proximal tibia, and pelvis, which is a common finding.^{17,18}

The main surgical option for bone sarcomas implies wide resection and reconstruction.¹⁷ In our series, endoprosthesis replacement was by far the main procedure, but our personal preference relies on biologic reconstructions using allografts and vascularized bone autografts.^{19,20} However, reconstruction options will depend on local conditions as: the reminiscent bone after resection, the possibility to preserve muscles, vessels, and nerves, or even the need for subsequent treatments including chemotherapy and/or radiotherapy.¹⁹

In other occasions, limb preservation may be an impossible task, and subsequent amputation needs to take place.²² Herein, we report an extremely high number of ablative surgeries, with 16 cases in 60 patients. Our center, despite being in Europe, has unique demographic characteristics, since we treat a particularly heterogeneous population composed by European patients and patients transported from Portugal's former African colonies (typically showing sarcomas with an intrinsic higher biological aggressivity and commonly arriving to our center with sarcomas in a more advanced stage given the significant diagnostic delay in their countries of origin). This can represent a potential explanation for such high amputation rates; however, we cannot disregard the influence of a low experience managing such tumors.

In the other hand, a non-surgical approach was used for three patients. In all cases we faced high volume sarcomas (two in the pelvis and other in the proximal femur), which raised concerns for exaggerated levels of surgical morbidity. While two patients were managed with definite photon-based radiotherapy, palliative chemotherapy associated with radiotherapy was offered to another since presented metastatic disease. All of them had a dismal clinical evolution.

As expected, most patients were diagnosed with Enneking staging IIB at presentation, but there were also a significant proportion of metastatic patients. We found an overall survival of 30.2 months (Min: 2; Máx: 81), with 30 months for OS, 36.4 for CS, 11.8 for ES and 33.6 months for the remaining group of sarcomas. As such, a low overall survival rate was observed when compared with the ones reported in the literature.²³⁻²⁵ The reason behind these findings still needs clarification.

The study herein presented is paramount to better under-

stand our own flaws and virtues. As a Sarcoma Reference Center, medical and general community trust in our judgment and capabilities. Our main goal is to seek a better use of our current conditions, but its also obvious the striking need to stimulate public health authorities to revise Reference Centers plan, since a smaller number of institutions managing sarcoma patients, would represent a higher volume for each Reference Center, and as such, legitimate aspirations for higher proficiency could be made.

Conclusion

Epidemiologic features of primary bone sarcomas treated in our institution seem to be similar to others elsewhere reported. Nonetheless, our surgical treatment pattern is portrayed by an unusual high rate of ablative surgery, which needs further clarification. Despite a satisfactory rate for R0 resections, this result is certainly pushed up by the extraordinary high amputation numbers. Also, a disappointing overall survival rate can be found within this series, which force us to develop strategies to optimize our current work conditions and opportunities. Better political decisions and organization are also desperately needed to improve our sarcoma cases volume, and, subsequently, our expertise and outcomes, to better serve the population.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

JSB: Study design and execution, manuscript elaboration and final approval.

MEM: Manuscript elaboration, manuscript review and final approval.

RG, AS, PA, IF and JP: Manuscript review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proteção de Pessoas e Animais: As autoras 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.

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 work has not received any contribution grant or scholarship.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the to Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013.

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

Referências

1. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. (2021). Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology*, 32(12), 1520-1536.
2. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. (2017). Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study. *The Lancet Oncology*, 18(8), 1022-1039.
3. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. (2021). Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*, 16(2), e0246958.
4. Frezza AM, Botta L, Trama A, Dei Tos AP, Stacchiotti S. (2019). Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Current opinion in oncology*, 31(2), 114-120.
5. Hu X, Deng K, Ye H, et al. (2021). Trends in Tumor Site-Specific Survival of Bone Sarcomas from 1980 to 2018: A Surveillance, Epidemiology and End Results-Based Study. *Cancers*, 13(21), 5381.
6. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. (2019). Malignancy in giant cell tumor of bone: a review of the literature. *Technology in cancer research & treatment*, 18, 1533033819840000.
7. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. (2017). Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Annals of Oncology*, 28(11), 2852-2859.
8. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. (2017). ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 110, 94-105.
9. Enneking WE. (1986). A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 204, 9-24.
10. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. (1987). Giant-cell tumor of bone. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 69(1), 106-114.
11. Whelan JS, Davis LE. (2018). Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *Journal of Clinical Oncology*, 36(2), 188-193.
12. Blay JY, Le Cesne A, Penel N, et al. (2016). The nationwide cohort of 26,883 patients with sarcomas treated in NETSARC reference network between 2010 and 2015 in France: major impact of multidisciplinary board presentation prior to 1st treatment. *Annals of Oncology*, 27, vi483.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain). (2006). Improving outcomes for people with sarcoma: the manual. National Institute for Health and Clinical Excellence.

14. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. (2016). UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clinical sarcoma research*, 6(1), 1-21.
15. Jazieh AR, Akbulut H, Curigliano G, Rogado A, Alsharm AA, Razis ED & International Research Network on COVID-19 Impact on Cancer Care. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on cancer care: a global collaborative study. *JCO global oncology*, 6, 1428-1438.
16. Graetz D, Agulnik A, Ranadive R, Vedaraju Y, Chen Y, Chantada G and Moreira DC. (2021). Global effect of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care: a cross-sectional study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(5), 332-340.
17. Niu X, Xu H, Inwards CY, et al. (2015). Primary bone tumors: epidemiologic comparison of 9200 patients treated at Beijing Ji Shui Tan hospital, Beijing, China, with 10 165 patients at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 139(9), 1149-1155.
18. Damron TA, Ward WG, Stewart A. (2007). Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: national cancer data base report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 459, 40-47.
19. Cirstoiu C, Cretu B, Serban B, Panti Z, Nica M. (2019). Current review of surgical management options for extremity bone sarcomas. *EFORT open reviews*, 4(5), 174-182.
20. Landau MJ, Badash I, Yin C, Alluri RK, Patel KM. (2018). Free vascularized fibula grafting in the operative treatment of malignant bone tumors of the upper extremity: A systematic review of outcomes and complications. *Journal of surgical oncology*, 117(7), 1432-1439.
21. Gorski SM, Dong C, Krieg AH, Haug M. (2021). Vascularized Bone Graft Reconstruction Following Bone Tumor Resection at a Multidisciplinary Sarcoma Center: Outcome Analysis. *Anticancer Research*, 41(10), 5015-5023.
22. Wafa H, Grimer RJ. (2006). Surgical options and outcomes in bone sarcoma. *Expert review of anticancer therapy*, 6(2), 239-248.
23. Whelan J, McTiernan A, Cooper N, et al. (2012). Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979–2007. *International Journal of Cancer*, 131(4), E508-E517.
24. Kollár A, Rothermundt C, Klenke F, et al. NICER Working Group. (2019). Incidence, mortality, and survival trends of soft tissue and bone sarcoma in Switzerland between 1996 and 2015. *Cancer epidemiology*, 63, 101596.
25. Zaikova O, Sundby HK, Styring E, et al. (2015). Referral patterns, treatment, and outcome of high grade malignant bone sarcoma in Scandinavia—SSG Central Register 25 years' experience. *Journal of surgical oncology*, 112(8), 853-860.

Artigo de revisão narrativa

Autores:

Carla Luís^{1,2}, Rute Fernandes³, Deolinda Pereira³,
Rúben Fernandes^{2,4}, Raquel Soares^{1,2}

Afilição:

1. FMUP – Biochemistry Unit, Department of Biomedicine, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
2. i3S - Instituto de Inovação e Investigação em Saúde, University of Porto, Porto, Portugal
3. IPO-Porto – Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO-Porto), Porto, Portugal
4. FCS – Faculty of Health Sciences, University Fernando Pessoa, Porto, Portugal

ORCID:

Carla Luís - 0000-0002-5292-6337

Autor para correspondência:

Carla Luís
Faculty of Medicine,
University of Porto,
Al Prof Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
carlaluis@med.up.pt

Recebido/Received: 2023-02-13

Aceite/Accepted: 2023-04-01

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

A narrative review in why breast cancer is diagnosed later in obese women

Uma revisão narrativa sobre porque o cancro de mama é diagnosticado mais tarde em mulheres obesas

Abstract

Obesity is a major risk factor in breast cancer. Both pathologies are closely associated, not only metabolically but also because they both present increasing incidence and mortalities rates tendencies.

A previous study from the DOC (Deciphering Obesity in Cancer) database observed a statistical significance increase in age at diagnosis amongst normal weight, overweight and obese women with breast cancer. An incisive view in this topic revealed a transversal result worldwide. We further addressed this issue with a survey of probable causes.

We have chosen random studies from countries of different continents with discrepant national health institutes, distinct screening programs and analysed if such external factors could influence the obese patient diagnosis. Moreover, with data from the DOC database we evaluated if a more advance age at diagnosis could be translated in more advanced disease stages. It is of main importance to better address the influence of obesity and overweight in breast cancer development and progression to improve screening and diagnosis outcomes.

Key-words: Retrospective study; Breast cancer; Obesity; BMI; Age at diagnosis.

Resumo

A obesidade é um importante fator de risco no cancro de mama. Ambas as patologias estão intimamente associadas, não só metabolicamente, mas também na crescente tendência das taxas de incidência e mortalidade.

Um estudo prévio baseado na base de dados DOC (*Deciphering Obesity in Cancer*) observou um aumento significativo crescente na idade ao diagnóstico entre mulheres com peso normal, excesso de peso e obesas com cancro de mama. Um estudo mais incisivo sobre o tema revelou resultados transversais em todo o mundo. Consequentemente avaliamos potenciais causas para este achado.

Para avaliar se os programas de rastreio e/ou os institutos nacionais de saúde poderiam influenciar o diagnóstico em pacientes obesas, foram analisados estudos de diferentes países em todo o mundo. Adicionalmente, recorrendo à base de dados DOC, examinamos se a obesidade poder-se-ia associar a estádios mais avançados da doença. É de grande importância abordar melhor a influência da obesidade e do excesso de peso no desenvolvimento e progressão do cancro de mama para melhorar os resultados de rastreio e diagnóstico.

Palavras-chave: Estudo retrospectivo; Cancro de Mama; Obesidade; IMC; Idade de diagnóstico.

Introduction

Breast cancer and obesity are two major closely associated pathologies. It is well established that obesity promotes oncogenesis and increases tumour proliferation and aggressiveness leading to worse outcomes.¹ Cancer metabolism in obese patients is a deregulated complex network where obesity-related factors such as insulin growth factor, adipokines and cytokines, promote and modulate pathways like PI3K-AKT, HIF1, LKB1-AMPK and p53, key metabolic mechanisms in tumour development and progression.² Moreover, adipose tissue is also an estrogen producer through aromatase activity, and aromatase regulation in breast adipose cells is under the same metabolic mechanisms involving LKB1/AMPK, p53, HIF1 and PKM2.³ Furthermore, a metabolic switch of the central biochemistry metabolism, namely in glycolysis and gluconeogenesis was already described in breast cancer cells exposed to an obesogenic environment.⁴

On an epidemiologic perspective, several retrospective studies observed significant differences in tumour characteristics and clinical outcomes of breast cancer patients with different body mass indexes.⁵ The recent DOC (Deciphering Obesity and Cancer) study from our group uncovered an important and relevant issue that justifies a more incisive consideration and a call for attention to both the academic and the clinical communities.⁶ We observed that overweight and obese women are diagnosed later with breast cancer than normal weight patients. This study included 2246 women diagnosed with breast cancer at the Portuguese Oncology Institute – Porto. Women were stratified according to their body mass index (BMI): normal (between 18.5 and 25 kg/m²), overweight (between 25 and 30 kg/m²), and obese (more than 30 kg/m²). Results show that normoponderal patients are diagnosed at a median age of 50 (range 24-87), overweight at 56 (range 27-88) and obese women diagnosed at 59 (range 33-86) years old. These differences were statistical significance (*p*-value<0.001).⁶ We believe that such information should be addressed accordingly to improve therapeutical approaches and ultimately outcomes.

Are external factors influencing breast cancer diagnosis in obese patients?

Given these findings, we further explored results from similar studies (Table 1) and observed that overweight/obese patients are diagnosed with breast cancer later than normal-weight patients worldwide. We found two surveys with a global analysis of breast cancer patients with corroborating results from different databases: The Breast International Group (BIG)⁷ and the International Breast Cancer Study Group.⁸ Both found statistical significance in age at diagnosis.

We observed some variations between obese and overweight patients. For instance, in Belgium, obese patients are diag-

nosed earlier with breast cancer than overweight patients.⁹ Belgium is considered to have one of the best health systems in Europe, divided between public and private sector and is struggling with public health issues such as alcohol and tobacco consumption and obesity. Noteworthy, cancer is not the leading cause of death in Belgium, rather cerebrovascular and ischaemic heart diseases.¹⁶

Portugal and Spain share several similarities like culture, climate, lifestyle concerns and eating habits and have approximately the same prevalence of obesity rates in adults (Portugal 20.8% vs Spain 23.8%).¹⁷ As for total (men and women) life expectancy, Spain has the highest of the European Union (EU) somewhat above Portuguese life expectancy (Portugal 81.6 vs Spain 83.3).¹⁸ The leading causes of death in Spain are associated with chronic diseases, like ischaemic heart disease, stroke, and lung cancer.¹⁸ The Spanish national health system is decentralised. Each of the 17 autonomous communities of Spain have autonomous primary jurisdiction on strategic and operational planning. The ministry of health manages national planning and regulation and the National Health system interterritorial council regulates all. Remarkably, Spanish health budget is lower than the EU average.¹⁸ The study included in this review also reveals an increased age at diagnosis of obese patients for breast cancer.¹⁰

On the other hand, Iran suffered significant alterations in the country's health management since 1988 with the end of the war. Nowadays, Iran's health system is based on a primary health care model with significant discrepancies across the 31 provinces, in each province the responsibility of health service supplier and clinical formation is attributable to medical universities.¹⁹ As a developing country, it still struggles with health issues like HIV infections and measles and risk factors such as air pollution, unsafe water, and sanitation.²⁰ Cancer is accountable for 16% of all deaths and obesity has a prevalence rate of 26%. We found that cancer mortality in Iran is lower than European countries²¹ but breast cancer incidence is above the global mean (Iran 23.6% vs World 11.7%).^{22,23} A study focusing on obesity and breast cancer also revealed that obese patients are diagnosed later with breast cancer, but overweight group is diagnosed somewhat earlier than normal weight patients.¹¹

Curiously enough, Jordan has an even lower mortality cancer-associated than Iran, accounting for 12% of all deaths but a higher obesity prevalence rate of 33%.²¹ Regarding breast cancer, Jordan has a lower incidence than industrialized countries but with an increased tendency (increased 69% in the last decade).²⁴ Jordan has one of the most advanced health care systems of the Arabian region and health services are provided both by public and private sectors.²⁴ Ayoub study uncovered statistical significance in age at diagnosis with obese patients diagnosed later in life.¹²

Focussing on the impact of obesity in breast cancer on African countries, we included a study from Egypt. Egypt has a good

Table 1. Comparative analysis of age at diagnosis between studies across different countries.

AGE AT DIAGNOSIS (MEAN AGE ± SD or MEDIAN (RANGE))								
HOST INSTITUTION, CITY, COUNTRY (POPULATION)	UNDERWEIGHT	NORMAL		OVERWEIGHT	OBESE	TOTAL	P-VALUE	REF
Portuguese Oncology Institute, Porto, Portugal (n=2246)	-	51.5 ± 12.1		56.5 ± 11.0	58.2 ± 10.1	55.1 ± 11.5	<0.001*	[6]
The Breast International Group (BIG), International (n=2887)	48 (27 – 70)				52 (29 – 69)	-	<0.001*	[7]
International Breast Cancer Study Group, International (n=6370)	-	48 (21 – 84)		53 (25 – 80)	55 (26 – 80)	-	<0.01*	[8]
Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium (n=62)	-	49.1 ± 13.73		56.8 ± 9.96	50.5 ± 12.86	52.6 ± 12.53	0.16	[9]
University Hospital in Granada, Granada, Spain (n=524)	58.3 ± 14.10				59.3 ± 13.93	-	-	[10]
Imam Khomeini hospital and Kaviani breast disease institute; Tehran, Iran (n=646)	-	47.71 ± 12.54		46.57 ± 10.41	52.23 ± 11.34	49.62 ± 11.48	-	[11]
King Abdullah Teaching University Hospital, Ramtha, Jordan (n=348)	-	43.73±9.23		51.83±11.19	53.16±10.29	50.98±10.96	<0.001*	[12]
Kasr Al-Ainy Center, Cairo, Egypt (n=950)	48.9 ± 12.4				49.00 ± 11 (Obese) 53.06 ± 10.1 (Severely obese)	51.1 ± 11.5	<0.001*	[13]
Breast Cancer Registry (BCR), Japan (n=20090)	54.8 ±14.7	54.0 ±12.9 (Normal low)	58.6 ±21.1 (Normal high)	60.9 ±11.9	59.7 ±11.9	57.3 ±12.8	-	[14]
Kaiser Permanente Colorado and Washington, USA (n=6481)	-	60.2 ± 12.7		62.0 ± 11.9	61.4 ± 10.7	61.2 ± 11.8	-	[15]

health care system, with a wide range of providers from both the public and private sector and 95% of the Egyptian population lives within 5 km range of a health institution.¹² Cardiovascular diseases are the major cause of mortality (40%) followed by cancer (13%); obesity has a prevalence rate of 31%.²¹ The study performed by Ibrahim and colleagues stratified obese patients in grade I (obese) and grade II (severely obese) and reported a statistical significance in age at diagnosis. Severely obese patients were diagnosed even later than obese patients.¹³

Japan is the third-largest developed economy with the world's highest life expectancy. Japanese population chooses the health care facility covered by a universal insurance program which translates in a good quality at low-cost health care.²⁵ Obesity prevalence is extremely low (4%) but on the other hand, cancer is a leading cause of mortality in the country (30%), higher than cardiovascular diseases (27%).²¹ Using data from the Breast Cancer registry from the Japanese Breast Cancer Society, Kawai study included 20 090 patients stratified by BMI. In this study, age at diagnosis was proportionally increasing across the BMI categories with slight variations.¹⁴

United States of America (US) has the world's largest national economy and possesses a unique and complex health national system. Most Americans are covered by private health insurance and the Affordable Care Act implemented by previous president Barack Obama in 2010 has yet failed to achieve national coverage[26]. Obesity is a public health issue and presents the highest incidence rate of the included countries in this review (37%).²¹ Cardiovascular diseases surpass cancer

in mortality rates (cardiovascular deaths 30% vs cancer deaths 22%) although female breast cancer is the most prevalent and the second cause of cancer-related death followed by lung cancer.²³ Feigelson study observed that overweight and obese were also diagnosed later than normoponderal patients, curiously underweight patients are approximately diagnosed at the same time as normal-low weight.¹⁵

The selected studies observed a trend in the pattern of obese patients' diagnosis, despite of economy, health systems, prevalence rates or environmental traits.

Are breast cancer screening programs failing in obese individuals?

In Portugal, cancer screening programs are implemented to breast, cervical, colon and rectum cancer. In 2020, Breast cancer screening covered 78% of national geographic territory, with high adherence rate (62%). Although the number of screened women in 2020 decreased due to the Covid-19 pandemic restrictions. Breast Cancer screening program exposed 0.6% primary positive results (1053 women).²⁷

Breast cancer screening in the Arabian countries is still scarce, few Arab countries (Saudi Arabia, Qatar, Egypt, and the United Arab Emirates) have implemented a genetic program for familial cancer genes. Egypt launched a screening program for breast cancer in 2018 with the main objective of the early detection of breast cancer in 28 million women.²⁸

Screening program in Belgium offers women between 50 and

69 years, a free mammogram every two years, and results prove that screened tumours exhibit a more favourable prognosis than interval tumours (tumours diagnosed during the 2-year period).²⁹

Developed countries such as US, Japan, and Spain have implemented breast cancer screening programs with differences regarding recommendations for age, method, or period.³⁰ For instance, Japan implemented an early screening age because a high incidence rate was observed in women between 45 and 49 years-old.³¹

Then, why are screening programs failing in obese women all over the world, even in developed countries with solid, implemented screening programs? A systematic review from Graham and colleagues disclosed several barriers in obese women and breast cancer screening methods, either from the patient or the professional perspectives. Overall, women have reservations regarding mammography associated with fear of pain or embarrassment, but obese women reported additional reservations with body image perception, influence on attendance and negative experiences in the screening process. From the professional point of view, difficulties are associated with the impact of body size in the safety and efficiency of mammography, the transport requirements of obese individuals, safety of the professional associated with handling heavy bodies³², and so, women with obesity are less likely to undergo screening breast cancer methods.³³ Obese individuals struggle with constant psychosocial and physical challenges that can result in a neglected health surveillance.

Is age at diagnosis associated with a more advance tumour stage?

Given that obese patients are diagnosed later, regardless of the reason, we further speculated if obese patients are diagnosed with a more advanced stage disease. To answer this question, we used the data from the DOC database. Age at diagnosis was considered the age of the first diagnosis and used as a continuous variable. Cancer staging (pathologic stage) was assessed accordantly to the American Joint Committee on cancer by tumour node metastasis (TNM) system and divided in 4 stages. With the 615 obese women included in the DOC database, we performed a statistical analysis by One Way ANOVA of age at diagnosis stratified accordantly to tumour stage (Fig. 1). Curiously enough, stage IV which represents a more advance disease is associated with a lower age at diagnosis, as previously reported.³⁴ Interestingly, higher age at diagnosis were observed in stage I and II breast cancer, revealing a statistically significant difference from stage IV (Fig. 1)

Discussion and Conclusion

To obtain a more thorough understanding on this matter, we sought for similar studies from different countries. We fur-

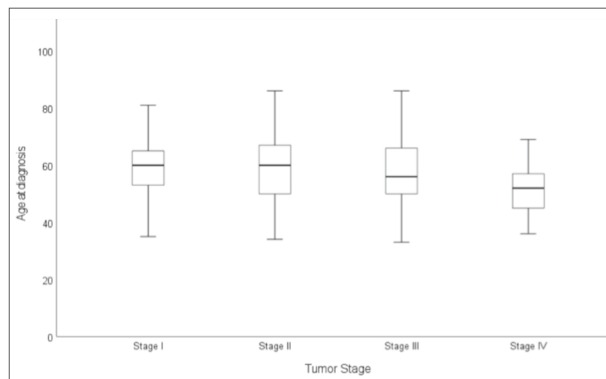


Figure 1. Boxplot representative of age at diagnosis from obese breast cancer patients stratified by tumour stage. Statistical evaluation was performed by One way ANOVA with multiple comparisons, p -value<0.05 was considered significant. Results reveal significance between Stage IV and Stage I (p -value=0.016) and between Stage IV and Stage II (p -value=0.024).

ther analysed the economic conjuncture and health situation. Such analysis aimed to assess if lower economic status and health services deficits could be associated with the age at diagnosis of obese patients. Yet, no consistent results were observed. Countries with different economic situations present the same pattern. Also, obesity and cancer rates could be somewhat associated but again no trend was observed. Countries with different economic and health conditions exhibit identical results.

Therefore, we then evaluated national screening programs and observed that even countries with good and implemented screening programs exhibit the same results. On the other hand, obese patients are more reluctant to undergo mammographs which could mean a worst-case scenario and advanced disease, but again, that is not the case, as we observed that obese patients often develop stage I and II breast cancer.

The promptest speculation why breast cancer diagnosis occurs later in obese patients is the presence of a systemic low grade chronic inflammatory status in obese people may delay the progression of breast cancer, eventually by adapting the organism to this chronic inflammation condition. This so-called "obesity paradox" has been the focus of several studies mainly in cardiovascular diseases[35], but in oncology results are not consensual[36]. We also found literature supporting the hypothesis that other diseases related to obesity such as diabetes could further impact prognosis and survival of cancer patients.³⁷ In breast cancer, inflammation is being considered as a potential target for therapeutical intervention.³⁸

Altogether, we weren't able to find a clear answer supported by structured evidence to our question. We believe that further studies are needed to better understand the underlying mechanism behind these results. To the best of our knowledge, and supported on the results from DOC database, obesity seems to delay cancer development, understanding obese-cancer metabolism can highlight potential mechanisms relevant to breast oncogenesis.

We realise the limitations of this analysis and the aleatory effect of the studies choice. But we also encountered an important and transversal information worldwide. A prompt diagnosis is a cornerstone in breast cancer epidemiology and imperative in disease management.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Carla Luís: Conceção do projeto de pesquisa; Pesquisa bibliográfica; Primeira versão do artigo; Revisão do manuscrito e aprovação final.

Rute Fernandes: Conceção do projeto de pesquisa; Pesquisa bibliográfica; Aquisição de dados; Revisão do manuscrito e aprovação final.

Deolinda Pereira: Conceção do projeto de pesquisa; Supervisão; Revisão do manuscrito e aprovação final.

Rúben Fernandes: Conceção do projeto de pesquisa; Supervisão; Revisão do manuscrito e aprovação final.

Raquel Soares: Conceção do projeto de pesquisa; Supervisão; Revisão do manuscrito e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: Esta investigação foi apoiada pela FCT - Fundação para a Ciência e Tecnologia através de uma bolsa concedida a Carla Luís (SFRH/BD/146489/2019).

Proteção de Pessoas e Animais: As autoras 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. O estudo retrospectivo de onde foi extraída a base de dados “Deciphering Obesity and Cancer” (DOC) incluiu doentes diagnosticados IPO-Porto com aprovação da comissão de ética institucional.

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 research was supported by the FCT - Fundação para a Ciência e Tecnologia by a scholarship granted to Carla Luís (SFRH/BD/146489/2019).

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World

Medical Association updated in 2013. The retrospective study where “Deciphering Obesity and Cancer” (DOC) database was extracted included patients diagnosed at Comprehensive Cancer Centre in Portugal (IPO-Porto) with approval of the institutional ethics committee.

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

Referências

- Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obesity Reviews*. 2006;7(4). DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00261.x
- Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(6). DOI: 10.1038/s41574-021-00487-0
- Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31. DOI: 10.1016/j.coph.2016.11.003
- Luis C, Duarte F, Faria I, Jarak I, Oliveira PF, Alves MG, et al. Warburg Effect Inversion: Adiposity shifts central primary metabolism in MCF-7 breast cancer cells. *Life Sci*. 2019;223:38–46.
- Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E v., Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of Oncology*. 2014;25(10). DOI: 10.1093/annonc/mdu042
- Luis C, Dias J, Firmino-Machado J, Fernandes R, Pereira D, Baylina P, et al. A retrospective study in tumour characteristics and clinical outcomes of overweight and obese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 DOI: 10.1007/s10549-022-06836-5
- de Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P, Quinaux E, Crown JPA, Vicente M, et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: The experience of the BIG 02-98 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1). DOI: 10.1007/s10549-009-0512-0
- Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: The International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology*. 2004;15(6). DOI: 10.1093/annonc/mdh222
- Gourgue F, Derouane F, van Marcke C, Villar E, Dano H, Desmet L, et al. Tumor apelin and obesity are associated with reduced neoadjuvant chemotherapy response in a cohort of breast cancer patients. *Sci Rep*. 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-89385-z
- Fernández-Aparicio Á, Schmidt-RioValle J, García PA, González-Jiménez E. Short Breastfeeding Duration is Associated With Premature Onset of Female Breast Cancer. *Clin Nurs Res*. 2022;31(5). DOI: 10.1177/10547738211069725
- Kaviani A, Neishaboury MR, Mohammadzadeh N, Ansari-Damavandi M, Jamei K. Effects of obesity on presentation of breast cancer, lymph node metastasis and patient survival: A retrospective review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(4). DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.4.2225
- Ayoub NM, Yaghan RJ, Abdo NM, Matalka II, Akhu-Zaheya LM, Al-Mohtaseb AH. Impact of Obesity on Clinicopathologic Characteristics and Disease Prognosis in Pre- and Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Retrospective Institutional Study. *J Obes*. 2019;2019. DOI: 10.1155/2019/3820759
- Ibrahim N, Talima S, Naguib D. Impact of obesity on breast cancer. *Middle East J Cancer*. 2021;12(4). DOI: 10.30476/mejc.2021.84963.1249

- ¹⁴ Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, et al. Body mass index and survival after diagnosis of invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database—Breast Cancer Registry. *Cancer Med.* 2016;5(6). DOI: 10.1002/cam4.678
- ¹⁵ Feigelson HS, Bodelon C, Powers JD, Curtis RE, Buist DSM, Veiga LHS, et al. Body Mass Index and Risk of Second Cancer Among Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(9). DOI: 10.1093/jnci/djab053
- ¹⁶ Políticas EO on HS and, Gerkens S, Merkur S. Belgium: health system review. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339168>
- ¹⁷ Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
- ¹⁸ OECD. European Observatory on Health Systems and Policies, España: Perfil sanitario nacional 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. European Observatory on Health Systems and Policies. 2019
- ¹⁹ Negarandeh R, Kamran A, Heydari H. Iran's Health System Performance in Achieving Goals Based on the World Health Organization's Framework: A Scoping Review. *Journal of Research and Health.* 2022;12(2):65–74.
- ²⁰ Farzadfar F, Naghavi M, Sepanlou SG, Moghaddam SS, Dangel WJ, Weaver ND, et al. Health system performance in Iran: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2022;399(10335):1625–45.
- ²¹ Organization WH. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>
- ²² Kazeminia M, Salari N, Hosseini-Far A, Akbari H, Bazrafshan MR, Mohammadi M. The Prevalence of Breast Cancer in Iranian Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Gynecol Oncol.* 2022;20(1). DOI: 10.1007/s40944-022-00613-4
- ²³ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3). DOI: 10.3322/caac.21660
- ²⁴ Abdel-Razeq H, Mansour A, Jaddan D. Breast cancer care in Jordan. *J Glob Oncol.* 2020;6. DOI: 10.1200/JGO.19.00279
- ²⁵ Sakamoto H, Rahman M, Nomura S, Okamoto E, Koike S, Yasunaga H, et al. Japan health system review. 2018
- ²⁶ Shi L, Singh DA. Essentials of the US health care system. Jones & Bartlett Learning; 2022.
- ²⁷ Direção Geral de Saúde - Ministério da Saúde. AVALIAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DOS RASTREIOS ONCOLÓGICOS ORGANIZADOS DE BASE POPULACIONAL | 2019/2020. Lisbon; 2021.
- ²⁸ Al-Shamsi HO, Abu-Gheida IH, Iqbal F, Al-Awadhi A. Cancer in the Arab World. 2022
- ²⁹ Timmermans L, de Brabander I, van Damme N, Bleyen L, Martens P, van Herck K, et al. Tumour characteristics of screen-detected and interval cancers in the Flemish Breast Cancer Screening Programme: A mammographic breast density study. *Maturitas.* 2022;158. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.12.006
- ³⁰ Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. *Public Health Rev.* 2018;39(1):1–19.
- ³¹ Hamashima C, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, Katayama T, Nakai M, et al. The Japanese guidelines for breast cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(5). DOI: 10.1093/jjco/hyw008
- ³² Graham Y, Hayes C, Cox J, Mahawar K, Fox A, Yemm H. A systematic review of obesity as a barrier to accessing cancer screening services. *Obes Sci Pract.* 2022
- ³³ Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Obesity and breast cancer screening. *J Gen Intern Med.* 2004;19(4). DOI: 10.1111/j.1525-1497.2004.30354.x
- ³⁴ Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of clinical oncology.* 2008;26(20):3324–30.
- ³⁵ Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: Understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med (Baltim).* 2014;62. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.02.003
- ³⁶ Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 2008;371(9612). DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
- ³⁷ Tabarés-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, Valderas JM, Climent J, Valencia A, et al. No paradox, no progress: Inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol.* 2011;12(6). DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70041-9
- ³⁸ Crespi E, Bottai G, Santarpia L. Role of inflammation in obesity-related breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31. DOI: 10.1016/j.coph.2016.11.004

Artigo
original

Autores:

© Ana Raquel Teixeira¹, Diana Mata¹, Maria Cassiano Neves¹, Hugo Ferreira², Ana Paiva², Maria João Pelayo³, Jéssica Rocha Rodrigues⁴, Marisa Rafael⁵, Maria Joaquina Maurício⁵

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
2. Serviço de Nefrologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
3. Serviços Farmacêuticos, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
4. Departamento de Epidemiologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
5. Hospital de Dia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal

ORCID:

Ana Raquel Teixeira - 0000-0003-3700-5801

Autor para correspondência:

Ana Raquel Teixeira
Rua Dr. António Bernardino de Almeida,
4200-072 Porto, Portugal
anaraquel.teixeira9@gmail.com

Recebido/Received: 2023-03-08

Aceite/Accepted: 2023-04-01

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Short hydration regimen in cisplatin-based chemotherapy and nephrotoxicity: protocol of a prospective study

Revisão do regime de hidratação em protocolos de quimioterapia com cisplatina e nefrotoxicidade: protocolo de um estudo prospetivo

Abstract

Cisplatin is a common antineoplastic agent used in clinical practice, either alone or in combination with other drugs. Nephrotoxicity is one of the most common toxicities, and it is significantly reduced by pre- and post-drug hydration. Mannitol, furosemide, and magnesium supplementation are examples of other nephro-protective measures. The absence of a widely used hydration regimen in cisplatin-based chemotherapy is due to the large diversity of cisplatin schemes and the paucity of high-quality evidence. Therefore, we revised our institutional hydration regimen, shorter and with lower volume, for high-dose cisplatin administration (> 50 mg/m²) and designed a prospective study to evaluate the incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity. This is a prospective, single-center study with a historical control group. The primary endpoint is the proportion of patients without KDIGO acute kidney injury (AKI) stage ≥ 2 following the first and second chemotherapy treatment. The secondary endpoints include a comparison of the primary endpoint with the control group (previous hydration regimen), the percentage of patients who experienced KDIGO AKI stage ≥ 2 following the third chemotherapy treatment and beyond, and KDIGO AKI stage 1 in any evaluation, the frequency of hospital admission, cisplatin dose reduction or discontinuation due to cisplatin-induced AKI, the incidence of electrolyte disturbances, and the occurrence of kidney injury after chemotherapy ended (3 and 6 months). The sample size is 105 participants. This study was approved by Local Ethics Committee. Patient enrollment began on February 1st, 2023. We anticipate that enrollment will be completed in June 2023, and results will be published by 2024. Our study will provide important knowledge regarding the renal safety of a shorter and lower-volume hydration regimen for chemotherapy regimens based on cisplatin.

Key-words: Cisplatin; Antineoplastic Agents; Acute Kidney Injury; Renal Excretion; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

Resumo

A cisplatina é um agente de quimioterapia comumente utilizado na prática clínica, tanto em monoterapia como em combinação com outros fármacos. A nefrotoxicidade é uma das toxicidades mais comuns e é reduzida de forma significativa com o uso da hidratação pré e pós-cisplatina. O manitol, furosemida e suplementação com magnésio são outros exemplos de medidas nefroprotetoras. A ausência de um protocolo de hidratação na quimioterapia baseada em cisplatina globalmente utilizado deve-se à ampla diversidade de esquemas com cisplatina e escassez de evidência de alta qualidade. Posto isto, procedemos à revisão do protocolo de hidratação institucional, mais

curto e com menor volume, para esquemas com cisplatina em alta-dose (> 50 mg/m²) e desenhamos um estudo prospetivo para avaliar a incidência de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. Este é um estudo prospetivo, unicêntrico, e com um grupo controle histórico. O *endpoint* primário é a proporção de indivíduos sem lesão renal aguda (LRA) estadio KDIGO ≥ 2 após o primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia. Os *endpoints* secundários incluem a comparação entre o *endpoint* primário e o grupo controle, a percentagem de doentes com LRA estadio KDIGO ≥ 2 após o terceiro ciclo e LRA estadio KDIGO 1 em qualquer avaliação, a frequência de internamentos, redução de dose ou descontinuação da cisplatina por nefrotoxicidade, incidência de distúrbios eletrolíticos e a ocorrência de dano renal após término da quimioterapia (3 e 6 meses). O tamanho amostral é 105 indivíduos. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética institucional. O recrutamento começou a 1 de fevereiro de 2023 e prevemos que termine em junho de 2023. Os resultados serão publicados em 2024. O nosso estudo irá fornecer informação relevante relativa à segurança de um protocolo de hidratação mais curto e de menor volume para esquemas de quimioterapia baseados em cisplatina.

Palavras-chave: Cisplatina, Agente de Quimioterapia, Lesão Renal Aguda, Excreção Renal, Efeitos Colaterais Relacionados com Medicamentos e Reações Adversas.

Background

Cisplatin is an alkylating agent commonly used in several chemotherapy schemes.¹ Due to renal excretion, cisplatin may induce acute and/or chronic renal damage and it is usually administered if the creatinine clearance (CrCl) is > 60 mL/min.¹ More than 50% of renal excretion happens in the first 24 hours and the serum cisplatin concentration rapidly decreases, being undetectable 2 hours after drug administration.¹ Acute kidney lesion (AKI) occurs in 6-31.5% of all patients treated with cisplatin, but the incidence may vary according to the different chemotherapy schemes and cisplatin initial and cumulative doses.¹

The risk of kidney damage depends on treatment (related to the dose, cumulative dose and peak serum concentration) and individual characteristics (older age, feminine sex, co-morbidities, concomitant use of nephrotoxic drugs and higher baseline creatinine values).²

Cisplatin-induced nephrotoxicity usually happens in the first 10 days after chemotherapy treatment and causes decreased glomerular filtration rate (GFR), elevated serum creatinine, hypomagnesemia and hypokalemia.¹ The damage usually occurs in the renal interstitium but the glomerulus may also be affected, resulting in proteinuria.¹ Renal recovery normally takes 2-4 weeks and may be incomplete.¹

Intravenous hydration before and after cisplatin administration reduces cisplatin half-life, urinary concentration, time-in-transit in the proximal tubules, and renal hypoperfusion

in older patients.¹ In this sense, more vigorous hydration prevents cisplatin-induced nephrotoxicity. However, the minimal volume remains unknown.²

In comparison with conventional hydration (6-12 liters), the short (2-6 hours) and the low-volume (2-4 liters) hydrations seem to have the same importance in the prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity.¹

Regarding high-dose cisplatin (> 100 mg/m²), the mannitol has a nephroprotective action by reducing the cisplatin renal concentration.¹ Furosemide may have a superior nephroprotective potential compared to mannitol but the evidence remains insufficient.¹

More than half of the patients treated with cisplatin present hypomagnesemia and hypokalemia.³ Hypomagnesemia increases the nephrotoxicity risk and magnesium supplementation seems to be nephroprotective.¹

Hypothesis

The revised hydration regimen, shorter and with lower volume, is not associated with a higher incidence of cisplatin-induced AKI when compared with the previous hydration regimen ("standard").

Aims

Our study aim is to evaluate the renal safety of a shorter hydration regimen. The primary aim is to assess the incidence of cisplatin-induced AKI in the patients who receive the revised hydration regimen and to compare it with the standard regimen. Secondary aims include assessing the requirement of hospital admission or reduction/ discontinuation of cisplatin due to cisplatin-induced AKI, characterizing the serum and urinary electrolytes disturbances, evaluating the benefit of using cystatin C in the earlier detection of reduction in GFR and evaluating the incidence of kidney damage after finish cisplatin therapy (3 and 6 months).

Material and methods

Study design

Our study is a prospective unicentric study with a historical control group. The matching criteria are sex, age, cancer location and histology. The first patient was enrolled on February 1st 2023 and inclusion is expected to take between 4 to 5 months. The patients will be followed during the entire chemotherapy treatment and up to 6 months after finishing treatment. The follow-up may be reduced due to cisplatin discontinuation, dropout, informed consent withdrawal or death. The protocol scheme is shown in **Fig. 1**.

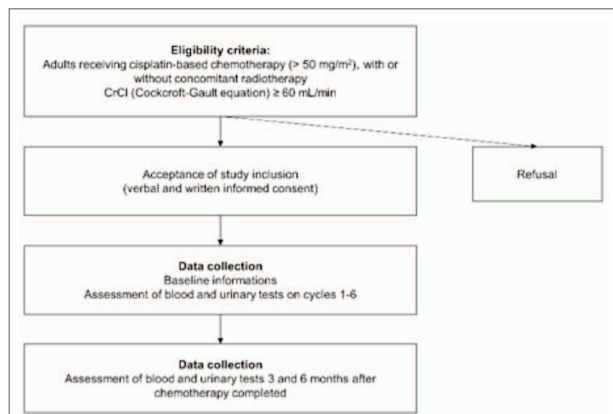


Figure 1. Study flow; Legend: CrCl – creatinine clearance.

Eligibility criteria

Inclusion criteria: Adults (age ≥ 18 years) diagnosed with cancer and proposed to initiate chemotherapy treatment with cisplatin > 50 mg/m² (monotherapy or in combination with other drugs), with or without concomitant radiotherapy, in any line of treatment; CrCl according to the Cockcroft-Gault equation ≥ 60 mL/min. Exclusion criteria: previous treatment with cisplatin; CrCl according to the Cockcroft-Gault equation < 60 mL/min.

Recruitment

Will be applied a consecutive sampling method. All patients who meet the eligibility criteria will be approached at the Medical Oncology department, the study aims will be explained and both verbal and written informed consent will be collected. Participants will be informed about the possibility of study withdrawal at any time.

Intervention

According to scientific articles and other centers' experience, our multidisciplinary team involving medical oncologists, nephrologists, pharmacists and nurses, revised the institutional hydration regimen for cisplatin administration (> 50 mg/m²). The revised hydration regimen will be applied to all patients treated in our oncology center and the incidence of cisplatin-induced AKI will be prospectively evaluated. The standard and revised hydration regimens are summarized in **Fig. 2**. If the patient presents a GFR decrease before any chemotherapy treatment, there will be a place for a clinical assessment and an individualized medical decision to reinforce hydration.

Standard hydration regimen	Revised hydration regimen
Pre-hydration NS solution 1000 mL in 2.5 hours Potassium chloride 20 mEq Magnesium sulfate 10 mEq	Pre-hydration NS solution 1000 mL in 2 hours Potassium chloride 10 mEq Magnesium sulfate 10 mEq
Cisplatin dilution NS solution 1000 mL in 2 hours	Cisplatin dilution NS solution 1000 mL in 2 hours
Post-hydration D5S solution 1000 mL in 2.5 hours Potassium chloride 20 mEq Magnesium sulfate 10 mEq	Post-hydration NS solution 500 mL in 1 hour Magnesium sulfate 10 mEq*
Mannitol 20% 250 mL	Indication for at-home oral hydration D1 1500 mL, D2-3 2000 mL
Total volume: 3000 mL Total time: 7 hours	Mannitol 20% 250 mL, if cisplatin dose ≥ 100 mg/m ² In the absence of mannitol and weight gain ≥ 1.5 Kg, furosemide 20 mg intravenous is administered.
	Total volume: 2500 mL Total time: 5 hours

Figure 2. Details of revised and standard hydration regimens. Legend: NS – normal saline, D5S - dextrose 5% in sodium chloride 0.9%; * If hypomagnesemia (serum magnesium < 0,73 mmol/L), is administered magnesium sulfate 20 mEq.

Follow-up and assessment

The baseline CrCl based on the Cockcroft-Gault equation is evaluated on day 1 of every cycle, using the more recent serum creatinine value (necessarily within the previous 30 days). The subsequent CrCl is evaluated with serum creatinine value measured just before the next chemotherapy cycle (necessarily within the previous 72 hours).

Other parameters collected during the study:

- Previous the cycle 1, 3 and 6 after chemotherapy end (3 and 6 months): serum cystatin C and electrolytes (sodium, potassium, magnesium, phosphorus, total calcium and albumin); urinary sediment analysis, urinary magnesium, albumin, creatinine and proteins.
- Previous the others cycles: serum electrolytes; urinary sediment analysis.

Endpoints

The primary endpoint is the proportion of patients who received the revised hydration regimen for cisplatin-based chemotherapy without KDIGO AKI stage ≥ 2 (≥ serum creatinine 2.0-2.9 times baseline) following the first or second chemotherapy treatment.

The secondary endpoints are:

- Comparison of primary endpoint with the historical cohort group (standard hydration regimen);
- Proportion of patients who received the revised hydration regimen for cisplatin-based chemotherapy without KDIGO AKI stage ≥ 2 (serum creatinine 2.0-2.9 times baseline) following third chemotherapy treatment and beyond if applicable;

- Incidence of KDIGO AKI stage ≥ 1 (\geq serum creatinine 1.5-1.9 times baseline or increase ≥ 0.3 mg/dL) in any evaluation;
- Incidence of hospital admission due to cisplatin-induced AKI;
- Incidence of cisplatin reduction dose or discontinuation due to cisplatin-induced AKI;
- Incidence of hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia or hypocalcemia;
- Incidence of albumin-to-creatinine ratio (ACR) > 30 mg/g and fractional excretion of magnesium $> 5\%$;
- Evaluate the relationship between the variation of serum creatinine and cystatin C;
- Incidence of KDIGO AKI stage ≥ 2 (serum creatinine 2.0-2.9 times baseline) at three and six months after chemotherapy ended.

Statistical analysis

Sample size

The null and alternative hypotheses of the proportion of patients without KDIGO AKI stage ≥ 2 were 90% and 97%, respectively. The null hypothesis was based on a previous study with a hydration volume of 3-4 liters and mannitol supplementation in which the incidence of KDIGO AKI stage ≥ 2 varied between 2.1 and 13%.² The expected value of 97% was assumed from 2 studies with a hydration volume of 2-2.5 liters and without mannitol supplementation.² Using the one-arm binomial method to achieve α of 5% and power of 90%, and assuming a dropout rate of 5%, the sample size required is 105 participants.

Data collection

Baseline information to collect: age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, height, weight, pre-existing diseases predisposing to cisplatin-induced AKI (arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease), concomitant use of nephrotoxic drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, diuretics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs), cancer location (head and neck, lung, digestive tract, gynecologic organs, genitourinary tract, germinative tumor, others), histologic type (adenocarcinoma, squamous cell cancer, other), TNM staging according to AJCC 8th edition.

During the study period, we will collect information related to cisplatin-based treatment (dose per treatment and cumulative dose, periodicity, number of treatments, concomitant chemotherapy drug or radiotherapy, if applicable) and blood and urinary tests as described above.

Statistical methods

The categorical variables will be characterized by absolute and relative frequencies. The continuous variables will be presented by central tendency and dispersion measures as mean, standard deviation, median and interquartile range. After testing the normality of continuous variables, the comparison will be obtained by a *t*-test. Otherwise, it will be used the Mann-Whitney test. For comparisons between categorical variables, it will be used qui-square teste. A p-value < 0.05 will be considered statistically significant in all the analyses. Statistical Package for the Social Sciences Software (SPSS) software will be used for all the statistical analyses.

Dissemination

The results of the study will be reported in a scientific journal.

Ethics declaration

The study protocol received approval from the Local Ethics Committee, followed all National ethical standards and procedures, and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Conclusion

Despite cisplatin's well-known mechanism of action and safety profile, the absence of a widespread hydration regimen translates the lack of knowledge of how long hydration must be to prevent kidney damage cisplatin-induced. Demonstrating renal safety of shorter hydration regimens will allow cancer patients to spend less time in the hospital and better manage schedules in healthcare systems with limited resources. Being a prospective study, we aim to provide quality evidence regarding the renal safety of a shorter and lower volume hydration regimen for cisplatin-based chemotherapy schemes.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

Ana Raquel Teixeira: Literature review, writing the manuscript, critical review and final approval.

Diana Mata: Critical review and final approval.

Maria Cassiano Neves: Critical review and final approval.

Hugo Ferreira: Critical review and final approval.

Ana Paiva: Critical review and final approval.

Maria João Pelayo: Critical review and final approval.

Jéssica Rodrigues: Critical review and final approval.

Marisa Rafael: Critical review and final approval.

Maria Joaquina Maurício: 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. Pxx Crona DJ, Faso A, Nishijima TE, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May;22(5):609-619. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
2. Kamaci SC, Kocak G, Yesilova A, Cihan S. Evaluation of acute and chronic nephrotoxicity in patients who received cisplatin-based chemotherapy: has anything changed over time? *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug 14. DOI: 10.1007/s11255-021-02975-8.
3. Hayati F, Hossainzadeh M, Shayanpour S, Abedi-Gheshlaghi Z, Beladi Mousavi SS. Prevention of cisplatin nephrotoxicity. *J Nephropharmacol*. 2016;5(1):57-60.
4. Sakaida E, Iwasawa S, Kurimoto R, Ebata T, Imai C, Oku T, et al. et al. Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):370-7. DOI: 10.1093/jjco/hyv203.
5. Duan Z, Cai G, Li J, Chen X. Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920923430. DOI: 10.1177/1758835920923430.
6. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40:293-308. DOI: 10.1007/s002800050661.
7. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010 Nov;2(11):2490-518. DOI: 10.3390/toxins2112490.
8. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008 May;73(9):994-1007. DOI: 10.1038/sj.ki.5002786.
9. Hamroun A, Lenain R, Bigna JJ, Speyer E, Bui L, Chamley P, et al. Prevention of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2019 Sep;79(14):1567-1582. DOI: 10.1007/s40265-019-01182-1.
10. Begin AM, Monfette ML, Boudrias-Dalle E, Lavallee E, Samouelian V, Soulieres D, et al. Effect of mannitol on acute kidney injury induced by cisplatin. *Support Care Cancer*. 2021 Apr;29(4):2083-2091. DOI: 10.1007/s00520-020-05703-7.
11. Hase T, Miyazaki M, Ichikawa K, Yogo N, Ozawa N, Hatta T, et al. et al. Short hydration with 20 mEq of magnesium supplementation for lung cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2020 Nov;25(11):1928-1935. DOI: 10.1007/s10147-020-01755-1.
12. Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, Sormani MP, Bruzzi P, Di Salvia R, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007;93(2):138-44. DOI: 10.1177/030089160709300205.

Caso clínico

Corticosteroids in palliative care: about a clinical case

Corticoterapia em final de vida: a propósito de um caso clínico

Autores:

Ángela Fernandes¹, Paulo Reis-Pina²

Afiliação:

- USF S. Vítor, ACeS Cávado I – Braga
- Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

ORCID:

Ángela Fernandes - 0000-0002-4665-585X

Autor para correspondência:

Paulo Reis-Pina
Regente de Cuidados Paliativos
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Avenida Professor Egas Moniz,
1649-028 Lisboa, Portugal
paulopina@medicina.ulisboa.pt

Recebido/Received: 2023-04-10

Aceite/Accepted: 2023-04-22

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Abstract

Corticosteroids are often administered to patients with advanced cancers. We present a case report of a 47-year-old man with stage IV squamous cell carcinoma of the nasal cavities and perinasal sinuses, who was admitted to a Palliative Care Unit due to severe hip pain, anorexia, asthenia and increasing dependence.

We discuss the use of corticosteroids for the management of non-specific debilitating symptoms and the proportionality of their benefits/risks.

Key-words: corticosteroids, palliative care, palliative treatment.

Resumo

Os corticosteróides são muitas vezes prescritos a doentes com cancros avançados.

Apresenta-se o caso clínico de um homem de 47 anos com um carcinoma de células escamosas das fossas nasais e seios perinasais estadio IV, que foi internado numa Unidade de Cuidados Paliativos devido a dor intensa na anca, anorexia, astenia e dependência crescente. Discute-se o uso de corticosteróides no controlo de sintomas debilitantes inespecíficos e a proporcionalidade dos seus benefícios/riscos.

Palavras-chave: corticosteróides, cuidados paliativos, tratamento paliativo.

Introduction

Corticosteroids are frequently administered to patients with advanced cancers. The rationale for Corticosteroid use is based on their glucocorticoid effect, and the inhibition of inflammatory and immune processes. They are often prescribed for the management of non-specific cancer symptoms, such as anorexia, cachexia, nausea,¹⁻⁶ dyspnea,⁷ and as an adjuvant in pain control.⁸

Their use varies greatly between Palliative Care Units (PCU), ranging from 32 to 80%. Most studies report a proportion of patients prescribed with corticosteroids of about 60%, being one of the most prescribed drug classes in palliative care.¹⁻³

However, the evidence that supports their clear indications is scarce, especially for non-specific symptoms such as anorexia, asthenia, cachexia and nausea.

Case Report

A 47-year-old man – with no relevant medical background and previously asymptomatic – attended the Emergency Department for a sudden pain in his right hip with difficulty walking. A femoral fracture associated with a lytic lesion was detected, with a suspicion of metastasis. During hospitalization, he was diagnosed with a primary tumour of the nasal cavities, perinasal sinuses and middle ear, with diffuse bone metastasis, whose biopsy was compatible with non-keratinizing squamous cell carcinoma. Throughout his hospitalization the man exhibited progressive worsening of his general condition, with difficult to control hip pain, anorexia and general weakness, and increasing dependence. The patient was referred to a PCU for symptomatic control. At admission into the PCU, two months after his cancer diagnosis, the patient was bedridden, totally dependent, with excruciating pain, anorexia, nausea and severe asthenia. He was medicated with extended release morphine 60 mg bid, amitriptyline 50mg od, gabapentin 300mg tid, and sennosides 12 mg bid. He also initiated dexamethasone 8mg od for non-specific symptoms. After two weeks, with daily clinical evaluations, symptomatic control was achieved. Pain was controlled, there was a significant improvement of asthenia and anorexia, and resolution of nausea, according to the patient's self-assessment. There were no significant side effects registered.

In spite of the symptomatic control, the patient never regained his previous autonomy. He maintained the same therapeutic regimen and symptomatic control until his death, after 4 weeks in the PCU.

Discussion

Corticotherapy at the end-of-life remains a poorly studied topic. The existing studies are few, mainly unicentric and

small-scale. Some PCUs have their own protocols, but they vary widely in terms of indications for use, dosages and duration of treatment.^{9,10} In fact, the use of corticosteroids in end-of-life care currently remains a result of clinical empiricism regarding the effect of these drugs on ameliorating non-specific symptoms associated with malignant diseases. On the other hand, they are associated with significant adverse effects (particularly if used for prolonged periods of time), which are often neglected, and there are concerns about their indiscriminate use and inadequate monitoring. Once prescribed, there should be an active screening for adverse effects and periodic review of the maintenance of their indication. If they are not producing their desired effect they should be discontinued.^{2,4} In this case report, the introduction of dexamethasone to the therapeutic regimen contributed to an improvement of both anorexia and asthenia, with good tolerance and no major adverse effects detected, so it was decided to maintain its prescription.

Clinicians must balance the potential benefits and harms associated with this potent pharmacological class. There is an urgent need for quality multicentric large-scale studies that allow the elaboration of precise clinical guidelines concerning corticosteroid prescription and clinical indications, dosages, duration of treatment, monitoring, tapering and suspension. In the absence of robust evidence, the use of corticosteroids in patients in palliative care must not be universal but considered case by case. Nevertheless, the use of corticosteroids for the management of non-specific debilitating symptoms seems to have results and their benefits in palliative care often seem to outweigh the risks.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AF: Data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and elaboration.

PR-P: Critical review and editing.

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

- Denton A, Shaw J. Corticosteroids in palliative care – perspectives of clinicians involved in prescribing: a qualitative study. *BMC Palliative Care* 2014, 13:7
- Lundström SH, Fürst CJ. The use of corticosteroids in Swedish palliative care. *Acta Oncol* 2006, 45:430-437
- Klani M, Yip AYM, Tuffin PHR, Roberts M, Clifford RM. Dexamethasone use in inpatient palliative care. *J Pharm Pract Res* 2011, 41:217-220
- Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F. Research Steering Committee of the EAPC: Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European association for palliative care research network. *Palliat Med* 2005, 19:477-484
- Denton A, Shaw J. Corticosteroid prescribing in palliative care settings: a retrospective analysis in New Zealand. *BMC Palliative Care* 2014, 13:7
- Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Center* 2001, 9:386-389
- Bruera E, Moyano JR, Sala R, Rico MA, Bosnjak S, Bertolino M et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004, 28:381-388
- Bruera E. Is the pharmacological treatment of cachexia possible? *Support Care Cancer* 1993, 1:298-304
- Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind randomized placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:3076–3082.
- Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, 288(6410):27
- Maeda T, Hayakawa T. Effectiveness of Corticosteroid Monotherapy for Dyspnea Relief in Patients with Terminal Cancer. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2017, 31:2,
- Mercadante S, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hospice Pall Care* 2007, 24:13-19
- Husbands E. Clinical care guidelines: use of corticosteroids in palliative care. Pan-Birmingham Palliative Care Network, UK 2008. Disponível em https://www.palliativedrugs.com/download/08_0405_SPAG%20steroids.pdf. Accessed Oct 2019.
- Scottish Palliative Care Pharmacy Association. Scottish Palliative Care Guidelines – Dexamethasone. NHS Scotland 2019. Available at <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/media/71370/20-2019-dexamethasone.pdf>. Accessed Oct 2019.
- Abbas SQ. Management of the adverse effects of corticosteroids. *Eur J Palliat Care* 2004, 11:49-52

Caso
clínico

Autores:

📧 Ana Ribeiro¹, Hélder Ferreira², Diogo Carvalho Sá³

Afiliação:

1. MD, Resident of Obstetrics and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology Centro Hospitalar do Baixo Vouga - Aveiro, Portugal
2. MD, Phd, Professor, Head of Minimally Invasive Gynecological Surgery Unit of Centro Hospitalar Universitário do Porto - Porto, Portugal
3. MD, Anatomical Pathology Department of Centro Hospitalar Universitário do Porto – Porto, Portugal

ORCID:

Ana Ribeiro - 0000-0002-9450-9128

Autor para correspondência:

Ana Ribeiro
Centro Hospitalar do Baixo Vouga
Av. Artur Ravara 35,
3810-164 Aveiro, Portugal
anaribeiro0588@gmail.com

Recebido/Received: 2023-04-06

Aceite/Accepted: 2023-04-17

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Sigmoid endometriosis dressed up like adenocarcinoma with lymphatic invasion

Endometriose do colon sigmóide que mimetiza adenocarcinoma com invasão linfática

Abstract

Intestinal endometriosis is found in 12% of women with endometriosis and is the most common extra-pelvic location.

Although the rectosigmoid is the most common site of intestinal endometriosis (72%), the mucosal and lymph node involvement is rare and differential diagnosis from colon cancer may be difficult. Despite this, endometriosis causing bowel obstruction is extremely rare with reported incidence between 0.1–0.7%.

We present a case of undiagnosed severe sigmoid colon endometriosis that was labeled as well-differentiated sigmoid colon adenocarcinoma with lymph node invasion.

Key-words: *deep endometriosis; sigmoid colon endometriosis; lymphatic invasion, intestinal obstruction.*

Resumo

O atingimento intestinal está presente em 12% das doentes com endometriose, representando a localização extrapélvica mais comum.

Embora o rectosigmoide seja a localização intestinal mais comum (72%), o envolvimento da mucosa e dos gânglios linfáticos é raro, tornando difícil o diagnóstico diferencial com o carcinoma do cólon. A endometriose como causa de obstrução intestinal é extremamente rara, com incidência relatada entre 0,1-0,7%.

Apresentamos um caso de endometriose grave diagnosticada como adenocarcinoma do cólon sigmóide bem diferenciado com invasão ganglionar.

Palavras-chave: endometriose profunda; endometriose do cólon sigmóide; invasão linfática; obstrução intestinal.

Introduction

Intestinal endometriosis is found in 12% of women with endometriosis and is the most common extra-pelvic site.¹ Although rectosigmoid is the most common site, contributing to 72% of intestinal endometriosis, the mucosal and lymph node involvement is rare and differential diagnosis from colon cancer may be difficult.² Despite this, endometriosis causing intestinal obstruction is extremely rare with reported incidence between 0.1%–0.7%.³

We present a case of undiagnosed severe sigmoid colon endometriosis that was labeled as well-differentiated sigmoid colon adenocarcinoma.

Clinical Case

A 40-year-old nulliparous woman presented the emergency room of our hospital with a history of abdominal pain and vomiting.

These symptoms have worsened progressively over the past week. The patient reported stopping the emission of gauze, feces, and also fecaloid vomiting. On examination she had distended, tense abdomen with no audible bowel sounds and her rectum examination revealed apparent extrinsic compression in the anterior wall of the rectum.

She underwent a CT scan abdomen and pelvis, which revealed a stenosing and segmental circumferential lesion in the sigmoid with about 4 cm of maximum extension and approximately 1 cm of wall thickness, causing obstruction and marked dilation upstream of the sigmoid and of the entire large bowel. The cecum had a maximum of diameter of approximately 12.5 cm and loops of the small bowel were also very dilated. (Fig. 1)

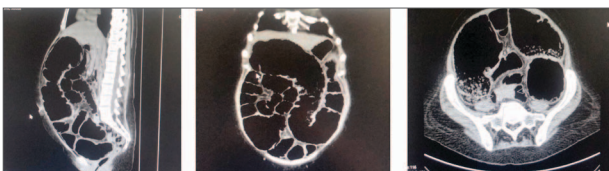


Figure 1. CT scan abdomen and pelvis, which revealed a stenosing and segmental circumferential lesion in the sigmoid.

Emergency laparotomy was undertaken that found a sigmoid tumor causing intestinal obstruction with no evidence of distant metastasis. A total colectomy with ileorectal anastomosis was performed. Histology revealed a well-differentiated sigmoid colon adenocarcinoma with extensive invasion of the wall and serosa involvement. A neoplastic peritoneal implant was identified in the appendix. Metastasis were found in 4 of 50 lymph nodes examined (pT4bN2aM1). The patient also did 12 cycles of adjuvant chemotherapy.

Six months later her CT scan revealed pelvic ascites and sus-

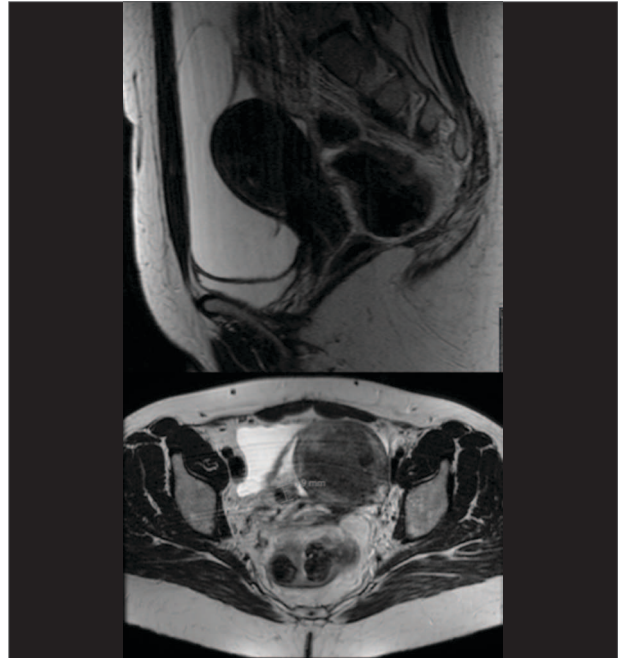


Figure 2. Pelvic ascites and right ovarian endometrioma.

pected peritoneal carcinomatosis. (Fig. 2) The ascitic fluid analysis did not identify malignant cells and her PET-FDG had no clear evidence of focal lesions suggesting metastasis. She underwent another paracentesis because the ascites increased in the pelvic cavity and the CT scan also showed a multicystic mass in the right anaxial area. The analysis revealed no malignant cells. During a multidisciplinary reunion, the medical team was decided to review the initial histological diagnosis. The final diagnosis came up: endometriosis with lymphatic involvement. (Figs 3,4) She was treated with triptorelin and levonorgestrel intrauterine system. Her last pelvic MRI was stable and describes a frozen pelvis with concordant findings with deep pelvic endometriosis. (Fig. 5)

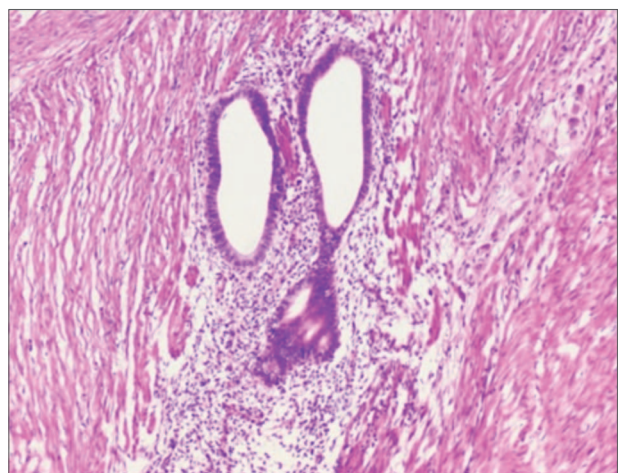


Figure 3. H&E 100x: Colon with endometrial glands and stroma in the muscular wall.

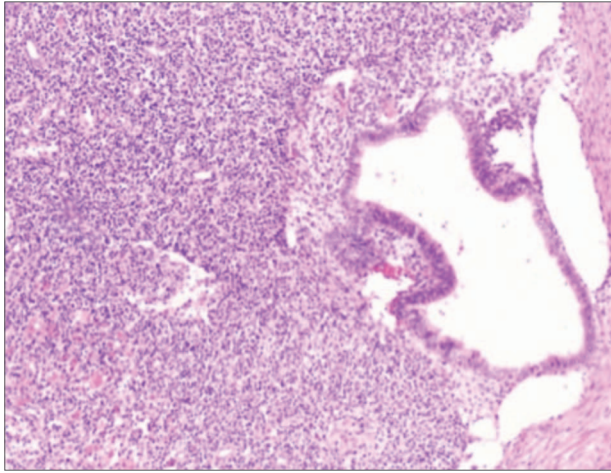


Figure 4. H&E 100x: Lymph node with endometrial glands and stroma.

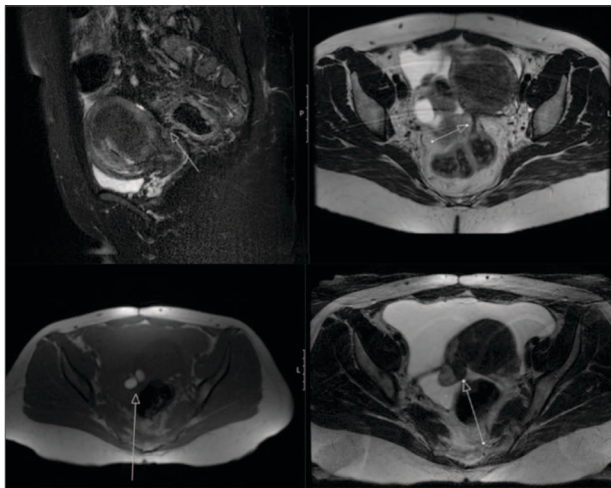


Figure 5. Ovarian endometrioma and adhesion between sigmoid and uterus.

Discussion

Endometriosis is a challenging disease which is found in 6%-10% of women in reproductive age.³ The most typical complaints are dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia. These symptoms are related to the organs most frequently affected by the disease: ovaries, rectovaginal septum, and pelvic peritoneum.³ Rarely it involves the small and large intestines, pleura, diaphragm and other tissues.³

Bowels are the most common site of extra pelvic endometriosis affecting 3.8%-37% of women with the disease. The most common sites are sigmoid colon and rectum followed by the ileum, appendix, and cecum.⁴ The symptoms of intestinal endometriosis vary according to the site of involvement, with most patients with intestinal endometriosis being asymptomatic. Rectosigmoid endometriosis can cause alterations in bowel habit and bleeding. Colonic endometriosis may manifest as

an acute abdomen resulting from perforation.^{5,6} Deeper lesions may present with bowel obstructions. Intestinal endometriosis often presents in submucosal layer and involves the muscularis propria and subserosa. It rarely implants at the mucosal layer of the bowel and if it's in the sigmoid or rectum, patients can suffer from catamenial rectal bleeding or dyschezia.⁷

Diagnosis of intestinal endometriosis is a challenge. This is because of the non-specific clinical presentation and radiological appearance that can be confused with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, colitis, diverticular disease, or neoplasm.

Laparoscopy with histological confirmation of endometriosis is the gold standard test for diagnosis of endometriosis but the patient symptoms, MRI, ecoendoscopy and colonoscopy also play an important role.

Treatment of endometriosis should be based on site and severity of the disease, presenting symptoms of patient and their fertility desires.

Conclusion

Our case demonstrates the possible severity of the presentation of endometriosis, making it liable to be confused with a neoplasm. Our patient represents a case of symptomatic gastrointestinal endometriosis with mucosal involvement, without a previous history of pelvic endometriosis.

Endometriosis causing large bowel obstruction is extremely rare and poses diagnostic challenge.

In conclusion, endometriosis as a diagnosis should be considered in any young woman with symptoms from the lower gastrointestinal tract.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

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

HF: critical review and final approval.

DS: data collection; 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

1. N. Katsikogiannis, A. Tsaroucha, K. Dimakis, E. Sivridis, C. Simopoulos; Rectal endometriosis causing colonic obstruction and concurrent endometriosis of the appendix: a case report; *J. Med. Case Rep.*, 5 (2011), p. 320
2. C.H. Macafee, H.L. Greer; Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and a survey of the literature; *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 196067(2016), pp. 539-555
3. P.A. Ribeiro, F.C. Rodrigues, I.P. Kehdi, L. Rossini, H.S. Abdalla, N. Donadio, et al. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience; *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 13 (5) (2006), pp. 442-446
4. L.C. Giudice; Clinical practice. Endometriosis; *N. Engl. J. Med.*, 362 (25) (2010), pp. 2389-2398
5. N. Katsikogiannis, A. Tsaroucha, K. Dimakis, E. Sivridis, C. Simopoulos; Rectal endometriosis causing colonic obstruction and concurrent endometriosis of the appendix: a case report; *J. Med. Case Rep.*, 5 (2011), p. 320
6. Giudice LC, Kao LC; Endometriosis. *Lancet*. 2004 Nov 13-19; 364(9447):1789-99.
7. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC; Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2007 Jul; 62(7):461-70.
8. Galazis N, Arul D, Wilson J, Pisal N; Bowel endometriosis. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan 10
9. Rana R, Sharma S, Narula H, Madhok B; A case of recto-sigmoid endometriosis mimicking carcinoma. *Springerplus.* 2016; 5:643
10. Kim J, Hur H, Min B, et al. Intestinal endometriosis mimicking carcinoma of rectum and sigmoid colon: a report of five cases. *Yonsei Med J.* 2009 Oct 31; 50(5): 732-735
11. Dimoulios P, Koutroubakis I, Tzardi M et al. A case of sigmoid endometriosis difficult to differentiate from colon cancer. *BMC Gastroen* 2003, 3:18

Caso
clínico**Autores:**

© Rui Ribeiro^{1,2}, Rita Pinho^{1,2}, Diana Ferrão^{1,2},
Jorge Almeida^{1,2}, Margarida Silva^{1,2}

Afiliação:

1. University Hospital Centre of São João (CHUSJ), Oporto, Portugal
2. Internal Medicine Service of University Hospital Centre of São João (CHUSJ), Oporto, Portugal

ORCID:

Rui Ribeiro - 0009-0006-8829-9634

Autor para correspondência:

Rui Ribeiro
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319, Porto, Portugal
rui.mendes.ribeiro@chs.j.min-saude.pt

Recebido/Received: 2022-12-26

Aceite/Accepted: 2023-03-30

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol
2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Interstitial Pneumonitis Induced by Paclitaxel in Breast Cancer Treatment: a Case Report

Pneumonite Intersticial Induzida por Paclitaxel no Tratamento do Cancro da Mama: a propósito de um Caso Clínico

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women worldwide. The combination of paclitaxel and trastuzumab is frequently used for breast cancer treatment. Interstitial lung disease is one of the side effects associated with paclitaxel, despite the fact that it occurs rarely. A high degree of suspicion is necessary for the diagnosis and a timely intervention is essential given the rapid evolution to respiratory failure. Patients usually improve with high dose of corticoid therapy. Clinicians should be aware of the potentially life-threatening risk of pulmonary toxicity after paclitaxel treatment.

Here, we report a 72-year-old female patient with locally right breast cancer who was admitted with dry cough and dyspnoea with five days of evolution and hypoxemic respiratory insufficiency. She was then diagnosed with interstitial pneumonitis induced by paclitaxel and treated with methylprednisolone. After eleven days, at discharge, the patient presented a favourable clinical evolution without complications.

Key-words: Interstitial pneumonitis, paclitaxel, trastuzumab, breast cancer, hypersensitivity reactions.

Resumo

A neoplasia da mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres em todo o mundo. A combinação de paclitaxel e trastuzumab é frequentemente utilizada para o tratamento da neoplasia da mama. A pneumonite intersticial é um dos efeitos secundários associados ao paclitaxel, apesar de ser raro. Um alto grau de suspeição é necessário para o diagnóstico e uma intervenção oportuna é essencial dada a rápida evolução para insuficiência respiratória. Os pacientes geralmente melhoram após corticoterapia. Os profissionais de saúde devem estar cientes do risco potencialmente fatal de toxicidade pulmonar após o tratamento com paclitaxel.

Relata-se um caso duma paciente do sexo feminino, 72 anos, com neoplasia da mama admitida por tosse seca e dispneia com cinco dias de evolução e insuficiência respiratória hipoxémica. Posteriormente foi diagnosticada com pneumonite intersticial induzida por paclitaxel e tratada com metilprednisolona. Após onze dias teve alta, com uma evolução clínica favorável, sem intercorrências.

Palavras-chave: Pneumonite intersticial, paclitaxel, trastuzumab, cancro da mama, reações de hipersensibilidade.

Introduction

Paclitaxel is used in the treatment of malignant diseases, such as breast, ovarian, lung, and gastric cancers.^{1,2} The main side effects associated with paclitaxel are hematologic toxicity such neutropenia (78%-98%), peripheral neuropathy (42%-70%), nausea and vomiting (52%) or hypersensitivity reactions (31%-45%).¹⁻⁵ Interstitial pneumonitis is also a known side effect associated with this drug, although it occurs with a low frequency, affecting 1-5% of the patients.⁶

The combination of paclitaxel and trastuzumab is a common adjuvant treatment used in small node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)-positive breast cancers.⁷ Trastuzumab is a well-tolerated drug and is less associated with pulmonary side effects.^{2,8}

Here we report a female patient with stage I HER2-positive breast cancer who was diagnosed with interstitial pneumonitis induced by paclitaxel after 8 cycles of treatment.

Case Presentation

A 72-year-old woman, non-smoker, was diagnosed with stage I luminal HER2-positive right breast cancer in September 2021. The patient underwent breast conservative tumor resection with complete axillary node dissection in November 2021. Pathological anatomy revealed an invasive ductal carcinoma (largest, 13 mm), grade 3, without lymph nodes metastasis (pT1cN0). An adjuvant treatment was planned with weekly paclitaxel (80 mg/m²) and trastuzumab (8mg/Kg in first cycle and after 6 mg/Kg, in a total of 18 administrations). Prior to the beginning of the treatment, she had undergone transthoracic echocardiography which revealed good left ventricular function.

The patient was admitted on March 6th 2022, after receiving eight cycles of paclitaxel, complaining of anorexia, asthenia, dry cough, and dyspnoea. On physical examination she presented with fever (38°C), oxygen saturation of 95% with a FiO₂ 40%, and bilateral diffuse crepitation on lower half of pulmonary fields. Laboratory work-up revealed hypoxemic respiratory insufficiency (pO₂/FiO₂ 193 mmHg/%), without leucocytosis or neutropenia. She had normocytic normochromic anaemia (haemoglobin, 9.1 g/dL) and increased serum C-reactive protein (119 mg/L). Her renal and liver functions were within the normal range, as were the sodium and potassium levels. The urine sediment was reported as normal. Chest radiography showed bilateral perihilar alveolar infiltrates (**Fig. 1**) and high-resolution computed tomography (HRCT) revealed diffuse bilateral ground-glass opacities, with no signs of condensations neither pulmonary embolism (**Fig. 2**).

On the assumption that interstitial pneumonitis was a probable diagnosis, high dose of methylprednisolone (1 mg/Kg/day) was initiated, as well as empirical antibiotic treatment with piperacillin-tazobactam, due to the elevated CRP and our in-



Figure 1. Chest radiography at admission, with bilateral perihilar alveolar infiltrates.

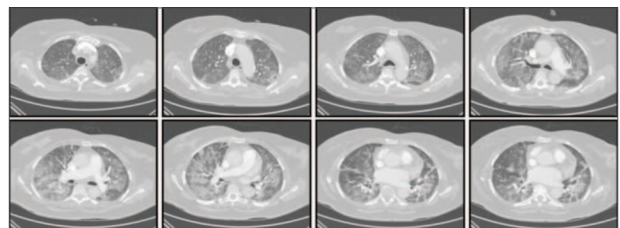


Figure 2. High-resolution computed tomography (HRCT) at admission revealed diffuse bilateral ground-glass opacities.

ability in ruling out definitely the contribute of infection. Cultures obtained by bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) were negative, including atypical bacteria and virus, and the antibiotic was stopped on the fifth day of treatment. Bronchial biopsies showed moderate interstitial inflammatory infiltrate composed by polymorphonuclear leukocytes and lymphocytes. BAL was negative for malignant cells and viral inclusion bodies. Blood and urine cultures were negatives, as were urine antigens of *Legionella* and *Streptococcus*. Also, the respiratory viral panel was negative. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies as the rheumatoid factor were negatives. Corticoid treatment led to significant clinical improvement, with an impressive improvement of the arterial blood gas, enabling the down-titration of O₂ to a nasal cannula with a flux of 1L/min (pO₂/FiO₂ 361 mmHg/%). Chest radiography, performed nine days later, revealed no perihilar alveolar infiltrates or condensation images (**Fig. 3**) and HRCT showed bilateral ground-glass opacities in resolution phase and no signs of metastatic disease, or infection (**Fig. 4**).

Infection, dissemination of malignant disease, autoimmune and ambient causes, and other pharmacologic exposures were excluded. The patient presented a favourable clinical evolution with the corticoid treatment. Therefore, and after a literature review, we assume interstitial pneumonitis caused by paclitaxel.

On March 18th 2022, at discharge, oxygen saturation was 97%



Figure 3. Chest radiography, performed nine days later, with no perihilar alveolar infiltrates or condensation images.

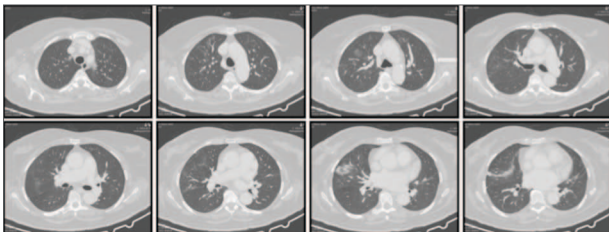


Figure 4. High-resolution computed tomography (HRCT), performed nine days later, with bilateral ground-glass opacities in resolution phase and no signs of metastatic disease, or infection.

in room air and the patient was instructed to taper down the corticoid treatment with prednisolone until complete cessation and reassessment in pneumology consultation. After discussing the case with the patient oncologist, paclitaxel was suspended, and the patient will continue under adjuvant treatment with trastuzumab plus tamoxifen.

Discussion

Drug-induced Infiltrative lung diseases may present different patterns, as non-specific interstitial pneumonitis, eosinophilic pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary fibrosis and organising pneumonia.⁹

Taxanes, as paclitaxel, have been associated with interstitial pneumonitis, through a lung direct injury via cytotoxic effects or indirectly by disrupting the immune system [10]. Paclitaxel induces the release of tumor necrosis factor α (TNF- α) from macrophages and increases the expression of interleukin-1, which could be responsible for the alterations observed in the pulmonary parenchyma.¹¹ Furthermore, corticoids block

the release of TNF- α from macrophages and that could be an explanation for the good response to corticosteroid therapy seen in these patients, as in the present case.¹¹

Some risk factors are associated with an increased risk of interstitial pneumonitis induced by taxanes. A pre-existing interstitial lung disease is one of these risk factors, and some oncologic centres consider it as a relative contraindication for the treatment with taxanes.¹

The use of radiotherapy in combination with either concurrent or sequential treatment with taxanes is another risk factor [1], despite some studies having reported that sequential radiotherapy appears not to increase this risk.¹²⁻¹⁴ Also, the combination of taxanes with systemic therapy, particularly with gemcitabine, could increase the risk of interstitial pneumonitis.^{15,16}

The symptoms appear days to weeks after the first treatment, and it is frequently characterized by dyspnoea, fever, asthenia, dry cough.¹⁻³ Chest radiography usually show diffuse bilateral alveolar infiltrates and computed tomography scan typically reveals bilateral ground-glass opacities.^{1,2} Patients usually recover after high doses of corticosteroids.¹⁻³

Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage must be considered to exclude respiratory infection, including atypical agents, and dissemination of the malignant disease.^{1,3} In fact, empirical antibiotic therapy should be stopped when infection is ruled out, after negative cultures and upon clinical improvement with corticosteroids.²

In patients with interstitial pneumonitis associated with paclitaxel, it is not recommended to restart the treatment with taxanes although the risks and benefits should be assessed for each patient.¹ New alternative treatments are necessary for patients who could not receive taxanes and have a high-risk of metastatic cancer.

In conclusion interstitial pneumonitis associated with paclitaxel is a rare entity, and the diagnosis implies a high level of suspicion. Clinicians should be aware of the potentially life-threatening risk of pulmonary toxicity after treatment with this drug. Patients receiving paclitaxel chemotherapy who present with dyspnoea and/or fever should have a thoracic imaging and eventually a bronchoscopy and, if the diagnosis is confirmed, immunosuppressant treatment. Restarting the treatment with taxanes is not recommended for the majority of patients. Further investigation for the development of new alternative strategies is necessary for patients who could not receive taxanes.

Acknowledgments

A special thanks to the patient who consented the publication of this case report.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

RR and RP contributed to the conceptualization and writing – original draft, writing – review & editing.

DF contributed to writing – review.

MS contributed to writing – review and editing, and supervision.

JA contributed to writing – review, supervision, and project administration.

All authors contributed to the article and approved the submitted version.

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

- Ardolino L, Lau B, Wilson I, Chen J, Bolla L, Stone E, et al. Case Report: Paclitaxel-Induced Pneumonitis in Early Breast Cancer: A Single Institution Experience and Review. *Front Oncol.* 2021;11.
- Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, Landes M, Stemmer SM, Salamon F. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother.* 2017;29(2):113–7. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000029.
- Abulkhair O, Melouk W. Delayed paclitaxel-trastuzumab-induced Interstitial Pneumonitis in breast cancer. *Case Rep Oncol.* 2011;4:186–91.
- Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel in cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(6):755–66.
- Rowinsky E, Donehower R. PACLITAXEL (TAXOL). *Journal Theory, Pract Crit.* 2010;11(3):369–73.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest [Internet].* 2008;133(2):528–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0851>.
- Tolaney 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 Jan 8;372(2):134–41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1989. PMID: 25564897; PMCID: PMC4313867.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265–74. doi: 10.1200/JCO.2005.04.173.
- Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol [Internet].* 2006;17(3):372–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj057>.
- Delaunoy LM. Mechanisms in pulmonary toxicology. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):1–14.
- Khan A, McNally D, Tutschka PJ, Bilgrami S, Regimen C. Case Reports Paclitaxel - Induced Acute Bilateral Pneumonitis. 1997;31:1471–4.
- Tse-Kuan Y, Whitman GJ, Thames HD, Buzdar AU, Strom EA, Perkins GH, et al. Clinically Relevant Pneumonitis After Sequential Paclitaxel-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *J. Natl. Cancer Inst., vol. 96, no. 22, 2004.*
- K. Beal, C. Hudis, L. Norton, R. Wagman, and B. McCormick. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with taxanes: Does sequential radiation therapy lower the risk?. *Breast J., vol. 11, no. 5, pp. 317–320, 2005.*
- Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C, et al. Association between Systemic Chemotherapy before Chemoradiation and Increased Risk of Treatment-Related Pneumonitis in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiotherapy. *J. Thorac. Oncol., vol. 3, no. 3, 2008.*
- Graziano SL, Herndon J, Socinski MA, Wang X, Watson D, Vokes E, et al. Phase II trial of Weekly Dose-Dense PAclitaxel in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Cancer and Leukemia Group B Study 39901. *J. Thorac. Oncol., vol. 3, no. 2, 2008.*
- Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II Hoosier Oncology Group study. *J. Clin. Oncol., vol. 23, no. 6, pp. 1185–1191, 2005. doi: 10.1200/JCO.2005.05.089.*

Caso clínico

Malignant Hypercalcaemia... or maybe not: A Case Report

Hipercalcémia relacionada com neoplasia... ou talvez não

Autores:

Carolina Branco¹, Ana Paula Vilas²

Afiliação:

- Nephrology and Renal Transplantation Department, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
- Internal Medicine Department, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE

ORCID:

Carolina Branco - 0000-0002-3073-0253

Autor para correspondência:

Carolina Branco
Nephrology and Renal Transplantation Department
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE
Av. Prof. Egas Moniz,
1649-035 Lisbon, Portugal
carolinagbranco@hotmail.com

Recebido/Received: 2022-12-30

Aceite/Accepted: 2023-05-03

Published/Publicado: 2023-07-11

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Abstract

Hypercalcaemia is a common electrolyte disturbance in neoplasms and is mostly due to parathyroid hormone (PTH) related peptide production and osteolytic lesions.

The authors present a case of a 48-year-old woman with colonic metastatic cancer who presented with severe hypercalcaemia, which amazingly was unrelated to this neoplasm. She had renal lithiasis and a thyroid nodule diagnosed 2 years earlier and a family history of colorectal carcinoma and thyroid and parathyroid unspecified disease, which could point to primary hyperparathyroidism and Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) syndrome. The correct diagnosis of the hypercalcaemia's aetiology led to a different treatment approach and to her family screening.

The presented case highlights the importance of a thorough medical history and the need to sometimes question the obvious, reminding us that not all cases of hypercalcaemia in cancer patients is malignancy-related hypercalcaemia.

Key-words: Malignant hypercalcaemia; Primary hyperparathyroidism; Colonic neoplasm; Bone metastases.

Resumo

A hipercalcemia é um distúrbio eletrolítico comum em neoplasias e é maioritariamente causada pela produção da paratormona (PTH) *related peptide* e por lesões osteolíticas.

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 48 anos com neoplasia metastática do cólon que se apresentou com hipercalcemia grave. Esta surpreendentemente não se relacionava com o cancro do cólon. A doente referia litíase renal e nódulo de tiróide diagnosticados 2 anos antes e história familiar de carcinoma colorretal e doença não especificada da tiróide e das paratiróides, o que obrigou a equacionar os diagnósticos de hiperparatiroidismo primário e síndrome das Neoplasias Endócrinas Múltiplas (MEN). O diagnóstico etiológico correto da hipercalcemia levou a uma abordagem terapêutica diferente e ao estudo da família.

O caso apresentado destaca a importância de uma anamnese apurada e a necessidade de, por vezes, questionar o óbvio, relembrando que nem sempre a hipercalcémia em doentes neoplásicos é secundária ao cancro.

Palavras-chave: Hipercalcemia maligna; Hiperparatiroidismo primário; Metástases ósseas; Neoplasia do cólon.

Introduction

Hypercalcaemia is defined as serum calcium greater than 10.6mg/dL and is almost always due to primary hyperparathyroidism, cancer being the second major cause. It is indeed a common electrolyte disturbance in neoplasms, existing in up to 30% of cancer patients and being more common in advanced disease.¹ The diagnosis approach typically involves distinguishing between the two main causes.

There are several known mechanisms of malignancy-related hypercalcemia, such as secretion of parathyroid hormone (PTH)-related peptide, osteolysis resulting from the release of osteoclast-activating cytokines and hypervitaminosis-D due to increased extrarenal activation of vitamin D.^{1,2} Nevertheless, hypercalcemia can exist in cancer patients and not be related to the neoplasm, with primary hyperparathyroidism being the most common cause in these cases, accounting for 6 to 21% of cases.²

Clinical manifestations of hypercalcemia are widely variable and depend on the severity and rate of its development. They may be unspecific (e.g. fatigue, muscle weakness, anxiety, lethargy and depression), or of gastrointestinal (e.g. abdominal pain, nausea, vomiting and constipation), renal (e.g. polyuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, renal salt wasting, acute kidney injury and chronic kidney disease), neuropsychiatric, ocular, cardiovascular or osteoarticular nature.¹⁻³

Treatment of hypercalcemia is aimed at the underlying cause, even though severe and symptomatic hypercalcemia should prompt a quick correction with volume expansion, loop diuretics and bisphosphonates (particularly in malignancy-related hypercalcemia).³

We present a case of a woman with colonic metastatic cancer that presented with severe hypercalcemia unrelated to this neoplasm.

Case Report

1. Patient Presentation

48-year-old woman who had been diagnosed with colorectal adenocarcinoma 2 months earlier (not yet staged) and who also had been diagnosed, 2 years earlier, with renal lithiasis with right ureter-hydronephrosis and a right thyroid nodule. She had a family history of colorectal carcinoma (mother and brother) and thyroid and parathyroid unspecified disease (2 sisters and a brother). Current medication was limited to folic acid 5mg per day. She was admitted to the emergency department with abdominal pain and constipation. On physical examination there was marked pallor and pain on palpation of the lower abdominal quadrants. Blood tests showed anaemia (haemoglobin 9.1 g/dL), altered renal function (urea 31mg/dL, creatinine 1.2 mg/dL), severe hypercalcemia (albumin-adjusted calcium 15.2 mg/dL; there were no previous serum

calcium measurements, although renal lithiasis had already been diagnosed) and altered liver enzymes (alanine transaminase 34 U/L, aspartate transaminase 46 U/L, normal bilirubin, gamma-glutamyl transferase 125 U/L, alkaline phosphatase 1058 U/L). On the abdominal and pelvic computed tomography scan there was a sigmoidal malignant non-obstructive stenosis with possible peritoneal, liver and bone metastasis, as well as a large (23x21mm) calculus in the right ureter causing hydronephrosis. (**Fig. 1**)

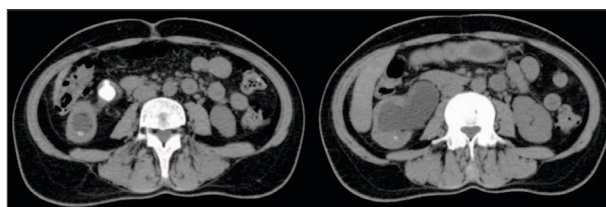


Figure 1. Abdominopelvic computed tomography at admission.

2. Diagnostic approach to hypercalcemia

The CT scan bone images along with the hypercalcemia above 13 mg/dL strongly suggested osteolytic hypercalcemia. PTH production, however, wasn't suppressed and PTH serum levels were high (2979 pg/mL; reference value 14-72). Vitamin D serum levels were low (12.5 ng/mL; normal if >30). Bone metabolism markers were consistent with a high bone-turnover (P1NP 2468 ng/mL; reference value 15-59; Beta-CrossLaps 1.83 ng/mL; reference value 0.30-0.57; bone alkaline phosphatase >120 U/L). The bone scintigraphy had a metabolic bone disease pattern, thus making unlikely the diagnosis of bone metastases. (**Fig. 2**) Primary hyperparathyroidism was therefore considered, as was MEN syndrome.

Upon admission intravenous hydration and furosemide were



Figure 2. Bone scintigraphy.

started and Zoledronate was administered. The calcium serum levels decreased, but didn't normalise. On the parathyroid scintigraphy there was a right hyperfunctioning 5cm mass. (Fig. 3)

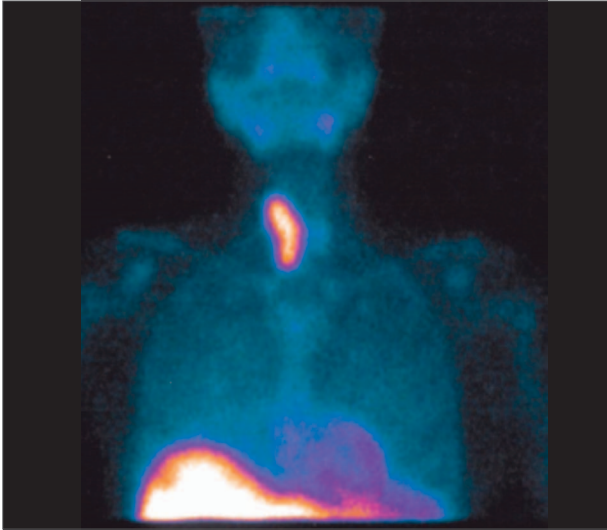


Figure 3. Parathyroid scintigraphy.

3. Cancer stage

CEA at diagnosis was 9.3ng/mL (reference value 0-2.5 ng/mL) and CA 19-9 36.4 U/mL (reference value 0-37 U/mL), and progressively increased until cancer treatment (maximum CEA 14.9ng/mL, CA 19-9 76 U/mL).

Computed tomography (CT) scans of the chest, abdomen and pelvis were performed as part of the staging process of colon cancer. Thoracic images only revealed a hypodense unspecific micronodule in the upper left pulmonary lobe, as well as thyroidal heterogeneity and enlarged right lobe with a plunging component. In addition to what was previously mentioned, abdominal and pelvic images showed secondary involvement of multiple lymph nodes in the transition from mesenteric to pelvic fat, some with necrotic expression.

Thus, preoperative staging was stage IV colonic cancer with multiple hepatic metastasis.

4. Surgical approach

In a single surgical act the patient underwent right parathyroidectomy, right thyroid lobectomy, liver nodule excision and left hemicolectomy. There was no evidence of peritoneal carcinomatosis.

The anatomopathological diagnosis was colorectal carcinoma (moderately differentiated adenocarcinoma with involvement of 9 out of 21 lymph nodes, complete resection (R0), liver metastasis - stage pT4aN2bM1, RAS wild type), papilla-

ry thyroid carcinoma [follicular and papillary pattern, stage pT1b(m)] and atypical parathyroid adenoma.

5. Chemotherapy and follow up

After surgery, a prolonged (several days) and severe hypocalcaemia occurred. Hungry bone syndrome (HBS) was diagnosed, which is in accordance with the diagnosis of hypercalcaemia due to hyperparathyroidism. The HBS was no surprise, since before surgery the patient had high PTH and alkaline phosphatase serum levels, radiologic indication of bone disease and a large parathyroid nodule, all risk factors for this syndrome.⁴ After high doses of intravenous and oral calcium and vitamin D, her calcaemia and PTH normalised.

Priority was given to the colonic cancer and the patient began chemotherapy with FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil and irinotecan) with panitumumab, followed by partial remission of the liver lesions at 6 months and stable disease at 10 months. She thus began the De Grammond-panitumumab regimen (leucovorin, fluorouracil, oxaliplatin, panitumumab), with good response. One year later, however, she had metastatic hepatic and lombo-aortic lymphatic disease progression and therefore changed treatment to FOLFOX-bevacizumab (leucovorin, fluorouracil, oxaliplatin, bevacizumab). Two months later there was hepatic and para-aortic lymphatic disease progression and chemotherapy regimen was changed to 5-fluorouracil-bevacizumab. Unfortunately, three years after her colonic cancer diagnosis, the patient ended up dying.

Her family history and her thyroid and parathyroid diseases suggest a hereditary disorder and her family is currently undergoing screening.

Discussion

Nowadays, there is some tendency to value complementary exams over a thorough clinical history, paying less attention to the patient's medical history, ordering a larger number of complementary exams and relying on these exams to make medical decisions. Although the value of complementary exams is undeniable, they should remain complementary, as this case perfectly illustrates. The patient had a metastatic neoplasm and her body CT scan suggested bone metastases; if one didn't value her personal and family history, hypercalcaemia would surely be considered a consequence of bone metastasis, she would not receive adequate treatment and her family would not be screened. But a large ureteral calculus diagnosed 2 years earlier, along with her family history, obliged considering that hypercalcaemia already existed before the colonic cancer. As a curiosity, primary hyperparathyroidism has been described as predisposing to colonic cancer, which could indirectly support the idea that hypercalcaemia did in fact already exist, as a manifestation of primary hyperparathyroidism, which in turn predisposed to the colonic cancer.⁵⁻¹⁰ Although

most cases of primary hyperparathyroidism are idiopathic, 5%-10% are inherited and when so, they can occur isolated or be part of a multiple glandular hereditary endocrine syndrome.^{1,3} Given the patient's concurrent endocrine neoplasm and her family history, a hereditary multiple glandular syndrome seems likely and its screening is mandatory.

The presented case highlights two key aspects: 1) Even though most cases of hypercalcaemia that require hospital admission are of malignant origin, one should not forget its most common aetiology, primary hyperparathyroidism. Serum PTH determination is cheap, relatively easy and may point towards the correct diagnosis; 2) Although complementary exams are of the utmost importance, a thorough clinical history, not forgetting current medication history (namely thiazide diuretics and calcium supplements), remains essential.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Carolina Branco acompanhou a doente durante a investigação em internamento, recolheu os dados e elaborou o manuscrito.

Ana Paula Vilas foi médica assistente da doente, responsável pelo diagnóstico e encaminhamento, colaborou na elaboração do manuscrito e sua revisão.

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

- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426–432. doi:10.1200/JOP.2016.011155. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170690/>
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):377–386. doi:10.3322/caac.21489. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240520/>
- Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. *Comprehensive Clinical Nephrology.* Vol 53. 6th editio. Elsevier Inc.; 2019.
- Cartwright C, Anastasopoulou C. Hungry Bone Syndrome. Em ; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751070/>
- Two Cases of Primary Hyperparathyroidism Associated with Colon Cancer. *Endocrinol Metab.* 2008;23(3):204-209. Published online June 1, 2008. doi:10.3803/jkes.2008.23.3.204. Available at: <https://www.e-enm.org/journal/view.php?number=288>
- Kawamura YJ, Kazama S, Miyahara T, Masaki T, Muto T. Sigmoid colon cancer associated with primary hyperparathyroidism: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(8):789-90. doi:10.1007/BF02482329. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10483759/>
- Feig, D.S. and Gottesman, I.S. (1987), Familial hyperparathyroidism in association with colonic carcinoma. *Cancer*, 60: 429-432. doi:10.1002/1097-0142(19870801)60:3<429::AID-CNCR2820600325>3.0.CO;2-3. Available at: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-142%2819870801%2960%3A3%3C429%3A%3AID-CNCR2820600325%3E3.0.CO%3B2-3?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Cancer_TrendMD_1
- Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekblom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Mar;14(1):135-40. doi:10.1677/erc.1.01261. Available at: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/14/1/0140135.xml>.
- Martins AC, Simões H, Leite V. Primary hyperparathyroidism: a retrospective study over 18 years in an oncology center. *Int J Endocr Oncol.* 2019 6:4. doi:10.2217/ije-2019-0005. Available at: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/ije-2019-0005>
- Chatterjee K, Sen C, Ghosh GC. Primary hyperparathyroidism and malignancy: Forgotten friends or new acquaintances. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 May;18(3):436. doi:10.4103/2230-8210.131232. Available at: <https://europepmc.org/article/pmc/4056157>.

