



Manual de Diretrizes *2020-2022*



Sociedade Brasileira de
Mastologia
REGIONAL SÃO PAULO

PREFÁCIO

O triênio da nossa gestão (2020-2022) compreendeu uma fase muito difícil para todos: a pandemia de COVID-19. Sem aviso, todas as atividades científicas tradicionais da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional São Paulo (SBM-SP) foram suspensas.

Isso nos causou inicialmente grande tristeza e apatia, mas a sociedade não podia parar. Reunimos a diretoria da época (Eduardo Pessoa, André Mattar, Fábio Bagnoli, Joaquim Teodoro de Araújo Neto, Adriana Akemi Yoshimura e Marcelo Madeira) e começamos a pensar em algo diferente e que pudesse ser feito mesmo durante o período de isolamento.

A solução encontrada foram reuniões de consenso, abordando questões práticas do cotidiano e que nem sempre têm resposta objetiva nas diretrizes internacionais.

Obviamente, esperávamos algo bom, mas o resultado nos surpreendeu ainda mais. As reuniões foram excelentes, com discussões ricas e produtivas, com grande engajamento do público.

Além disso, cada reunião de consenso gerava um boletim científico, com resumos das apresentações. Posteriormente, as questões do consenso eram submetidas ao escrutínio do Conselho Científico da SBM-SP e também dos associados.

Com isso, conseguimos entender como nosso quadro de associados pensa sobre questões desafiadoras e também quais são os assuntos que ainda geram muita controvérsia.

O material ficou tão completo e interessante, que solicitamos à atual gestão da SBM-SP, capitaneada pelo amigo Eduardo Pessoa, que fosse editado na forma de livro e distribuído aos associados paulistas.

Sabemos que os assuntos não se esgotam aqui e que muita coisa deve mudar nos próximos anos, mas esperamos que este material possa contribuir no atendimento de pacientes com doenças mamárias e possamos tratar estas pessoas com ainda mais qualidade.

Um abraço e boa leitura!

Guilherme Novita



Sociedade Brasileira de
Mastologia
REGIONAL SÃO PAULO

MEMBROS DA DIRETORIA (2020-2022)

Presidente:

Guilherme Novita

Vice-Presidente:

Eduardo Pessoa

Membros:

Adriana Yoshimura - 1º secretária

Joaquim Araújo Neto - 2º secretário

André Mattar - 1º tesoureiro

Fábio Bagnoli - 2º tesoureiro

Marcelo Madeira - Diretor científico

MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO (2020-2022)

Adriana Akemi Yoshimura

Ailton Joioso

Alfredo Barros

André Mattar

Carlos Alberto Ruiz

Carlos Elias Fristachi

Celso Taniguchi

Cesar Cabello dos Santos

Daniel Tiezzi

Edson Mantovani Barbosa

Eduardo Carvalho Pessoa

Evandro Fallaci

Fabiana Makdissi

Fábio Bagnoli

Fabrcio Brenelli

Felipe Andrade

Fernando Schuh

Gil Facina

Grasiela Benini

Guilherme Novita

Gustavo de Souza

Idam de Oliveira Jr.

Ivo Carelli

João Auler Paloschi

João Bosco Borges

Joaquim Teodoro

José Francisco Rinaldi

José Luiz Esteves

José Ricardo Paciência

Gustavo de Souza

Idam de Oliveira Jr.

Ivo Carelli

João Auler Paloschi

João Bosco Borges

Joaquim Teodoro

José Francisco Rinaldi

José Luiz Esteves

José Ricardo Paciência

José Roberto Filassi

Julio Cesar Narciso Gomes

Jurandyr Moreira Andrade

Juvenal Mottola Jr.

Luiz Antonio Brondi

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Antonini

Odair Ferraro

Paulo Pirozzi

Renato Torresan

Vicente Tarricone Junior

Vilmar Marques

ÍNDICE

MANUAL DE DIRETRIZES 2020-2022

CÂNCER DE MAMA EM IDOSAS

Introdução (Andressa Amorim, Guilherme Novita)07

Revisão - Câncer de mama na população idosa e a avaliação geriátrica ampla (Theodora Karkanis)10

A hormonioterapia pode substituir a cirurgia em tumores luminais? (Fabiana Baroni Alves Makdissi, Renato Cagnacci Neto e Samira Juliana de Moraes Machado)07

A cirurgia axilar pode ser omitida em mulheres acima de 70 anos com tumores T1N0M0 e perfil luminal-like? (Marcelo Madeira)12

A radioterapia pode ser omitida em pacientes idosas com tumores T1N0M0, perfil luminal-like? (Rodrigo de Moraes Hanriot).....16

A reconstrução mamária deve ser realizada sempre que possível? (Evandro Falacci Mateus)..20

A quimioterapia adjuvante e as terapias anti-her2 devem ser indicadas em mulheres idosa seguindo as indicações habituais? (Marcelo Cruz, Lucas Vian)25

ONCOPLASTIA

A reconstrução mamária pré-peitoral é a primeira escolha da reconstrução? (José Francisco Rinaldi)

A radioterapia após-adenectomia deve seguir as mesmas diretrizes da mastectomia convencional? (Ricardo da Costa Pinto)

Implante exposto é necessário sempre ser removido? (Ivo Carelli Filho, Bruno Carvalho Carelli, Marina Polydoro, Bruna Albaladejo)

Matrizes acelulares são alternativas para reduzir importantes contraturas capsulares? (Fabrício Palermo Brenelli, Natalie R. Almeida, Alicia M. Cardoso)

Paciente com suspeita de Síndrome ASIA é necessário remover o implante? (Vilmar Marques de Oliveira)

CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Introdução (Joaquim Teodoro de Araújo Neto)

Painel genético hereditário deve ser solicitado para todas as pacientes com menos de 60 anos? (César Cabello dos Santos, Thiago Fortes Cabello, Leticia Moraes Ávila e Sandra Teixeira)

O limite para indicação de neoadjuvância deve ser 2 cm? (Fernanda Barbosa, Maria Silveira Carvalho Alves)

A imunoterapia deve fazer parte da neoadjuvância/adjuvância? (Heloísa Veasey Rodrigues)

O uso de capecitabina está indicado em pacientes com doença residual após a quimioterapia neoadjuvante? (Daniel Gimenez, Andrea Morais Borges, Fanny Gueselha de Almeida Cascelli)

A radioterapia deve ser sempre indicada em tumores triplos negativos? (Gustavo Nader Marta, Felipe Cicci Farinha Restini)

CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Introdução (Adriana Akemi Yoshimura, Máryam Arbach)

A preservação da fertilidade com congelamento de embriões/óvulos deve ser indicada em pacientes jovens? Felipe Andreotta Cavagna

Mastectomia contralateral profilática (MCP) em jovens não mutadas (Aricia Helena Galvão Giribela)

Indicação de teste genético em mulheres jovens (Maria Isabel Achatz, Natália Polidoro)

As assinaturas genéticas estão indicadas em mulheres abaixo de 40 anos? Giuliano M. Duarte, Priscila Marshall)

O tratamento adjuvante deve ser diferente na mulher jovem? Laura Testa

CÂNCER DE MAMA LUMINAL

Introdução (André Mattar)

Tumor CT1-2 CN0, candidato a cirurgia conservadora, com biópsia de linfonodo axilar positivo (citologia/histologia) deve iniciar o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante? (Juliana Roberti Prado Konda, Gil Facina)

Tumores CT3 CN0, com perfil lobular ou luminal A, devem receber terapia neoadjuvante? (Rogério Fenile, Thaís Maria Pereira Kubota)

As assinaturas genéticas têm utilidade em pacientes com axila positiva (PN1)? (Felipe Eduardo Martins de Andrade, Thamyse Fernanda Sá Dassie, Ridânia de Oliveira Frederice)

A duração ideal da terapia endócrina é padronizada? (Anastasio Berrettini Junior)

As assinaturas genéticas devem ser solicitadas em mulheres sem indicação clínica de quimioterapia? Renata Arakelian

GENÉTICA E ALTO RISCO

Introdução (Marcelo Madeira, Carolina Valadares)

A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e P53? (Renato Cagnacci Neto, Fabiana Baroni Alves Makdissi, José Cláudio Casali da Rocha, Allyne Queiroz Carneiro Cagnacci)

O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância? (João Bosco Ramos Borges)

Mulheres com alto risco familiar para carcinoma de mama e painel genético negativo devem ser submetidas a cirurgia profilática? (Lincon Mori)

O escore poligênico deve determinar conduta clínica? (José Cláudio Casali da Rocha)

Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral? (Rodrigo Gonçalves)

**CÂNCER DE
MAMA EM
IDOSAS**

INTRODUÇÃO

Guilherme Novita e Andressa Amorim

A Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo realizou a primeira reunião de consenso no dia **25/02/2021** para discutir questões sobre **CÂNCER DE MAMA EM IDOSAS**.

Existem diversos assuntos controversos nesta população e procuramos selecionar as questões mais relevantes e que podem ter resposta na literatura médica.

As questões selecionadas foram:

1. A hormonioterapia pode substituir a cirurgia em tumores luminais?
2. A cirurgia axilar pode ser omitida em mulheres acima de 70 anos com tumores T1N0M0 e perfil luminal-like?
3. A reconstrução mamária pode ser feita em idosas?
4. A radioterapia pode ser omitida em pacientes idosas com tumores T1NM00, perfil luminal-like?
5. A quimioterapia adjuvante e as terapias anti-Her-2 devem ser indicadas em mulheres idosas, seguindo as indicações habituais?

A mesa foi composta pelas seguintes pessoas (em ordem alfabética):

Andressa Amorim - mastologista.
Evandro Fallaci Mateus - mastologista.
Fabiana Makdissi - mastologista.
Guilherme Novita - mastologista.
Marcelo Cruz - oncologista clínico.
Marcelo Madeira - mastologista.
Rodrigo Hanriot - rádio-oncologista.

Os textos a seguir mostram a revisão sistemática da melhor literatura disponível realizada pelos autores para buscar uma resposta objetiva para a respectiva questão.

A resposta do revisor aparece em destaque, seguida pela votação entre os componentes da mesa. Posteriormente, são consultados

os membros do Conselho Científico da SBM-SP, composto por chefes de serviços de Mastologia e ex-diretores(as) da regional.

Finalmente, a opinião mais importante: a sua. Todos(as) sócios(as) da SBM-SP são convidados a responder cada uma das questões e isto é incluído no texto final.

INTRODUÇÃO – CONSIDERAÇÕES GERAIS:

As pacientes idosas têm maior probabilidade de receber tratamento incompleto para o câncer de mama. Afinal, geralmente apresentam comorbidades físicas que podem limitar as possibilidades de tratamento oncológico. Além disso, o câncer neste grupo tende a ser menos agressivo e a expectativa de vida é menor.

Por outro lado, estudos observacionais demonstram negligência no diagnóstico e tratamento destas mulheres. Tais condutas podem resultar na piora da doença, com conseqüente piora da qualidade de vida e sobrevida.

DEFINIÇÃO DE IDOSO

A definição de idoso é controversa. Enquanto a lei brasileira autoriza benefícios para pessoas acima de 60 anos, a OMS define 65 anos para a caracterização de idoso e alguns países somente autorizam aposentadoria após os 70 anos. A maioria dos estudos clínicos sobre câncer de mama considerou esta última idade como limitante para a seleção de pacientes.

Sob o ponto de vista médico, a idade importa menos que as comorbidades clínicas. Porém, a quantidade de doenças é diretamente proporcional à idade.

Sendo assim, sugere-se que a idade seja usada apenas como critério de atenção para avaliação clínica mais minuciosa. Existem nomogramas simples que permitem prever, através da anamnese, a expectativa de vida. Porém, sempre que possível, sugere-se que a avaliação seja conjunta com profissional clínico especializado.

QUANTIDADE DE IDOSOS E EXPECTATIVA DE VIDA

Dados do IBGE demonstram franco envelhecimento da população brasileira nos últimos 50 anos, semelhante ao que já aconteceu em países desenvolvidos. Atualmente cerca de 15% dos brasileiros têm 60 anos ou mais e estima-se que em 2035 este número ultrapasse 20% ou 25%.

Atualmente a expectativa de vida média da mulher brasileira é de cerca de 78 anos. Porém, aquelas que atingiram os 70 anos têm expectativa de mais 15 anos de vida, e as que atingiram 80 anos têm

mais cerca de 10 anos de vida.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é mais prevalente em mulheres mais velhas. Estima-se que o risco de aparecimento deste tumor aos 75 anos seja o dobro daquele em mulheres com 50 anos.

Ao contrário do conceito geral, muitas pacientes morrem de câncer de mama e não de complicações de eventuais outras doenças. Cerca de 20% das pacientes acima de 70 anos com câncer de mama inicial morrem da doença e naquelas com doença localmente avançada a mortalidade específica chega a 40%.

Existe clara negligência no rastreamento de mulheres acima de 70 anos, causando maior proporção de tumores palpáveis (acima de 2 cm) ao diagnóstico.

Apesar de haver maior proporção de tumores luminais na população idosa, cerca de 20% das pacientes apresentam subtipos mais agressivos.

Análises de grupos de mulheres idosas tratadas demonstraram que existe maior proporção de pacientes recebendo terapia incompleta, com menor indicação de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. Tais números podem ser explicados pelas limitações clínicas destas mulheres, mas também pela menor oferta de tratamento adequado pelos profissionais de saúde. Esta segunda hipótese não encontra justificativa na literatura médica e pode causar piora da evolução da doença.

BIBLIOGRAFIA:

-Frasson A, Novita G, Millen E, Zerwes F e cols., Câncer de Mama em Idosas em Doenças da Mama – Guia de Bolso Baseado em Evidências, Ed. Atheneu, 2016.

Guilherme Novita

Presidente SBM-SP (gestão 2020-2022); Mastologista do Grupo Américas Serviços Médicos e do Hospital Israelita Albert Einstein

Andressa Amorim

Mastologista do Hospital Pérola Byington – Centro de Referência da Saúde da Mulher; Sub-Investigadora do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Pérola Byington.

CÂNCER DE MAMA NA POPULAÇÃO IDOSA E A AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA

Theodora Karkanis

A população global não está apenas crescendo rapidamente, mas também envelhecendo em um ritmo acelerado. O número de pessoas com 65 anos ou mais deve crescer de 703 milhões em 2019 para 1,5 bilhão em 2050, com aumento da expectativa de vida ao nascer de 71 anos em 2010-2015 a 77 anos em 2040-2050. Haverá 434 milhões de pessoas no mundo com mais de 80 anos. Essa explosão iminente no envelhecimento da população vem com um número crescente de adultos mais velhos que têm várias comorbidades e doenças crônicas, como o câncer. A prevalência de multimorbidade em pessoas idosas varia de 55 a 98%. Mais de 60% de todos os cânceres são diagnosticados em adultos com 60 anos ou mais.

As mudanças biológicas complexas intrínsecas do envelhecimento, juntamente com inflamação, imunosenescência, doenças crônicas associadas à idade, fatores ambientais e psicossociais extrínsecos têm impacto significativo não apenas no desenvolvimento e comportamento de doenças malignas individuais, mas também na reserva fisiológica e vulnerabilidade de pacientes mais velhos.

A idade cronológica por si só costuma ser um indicador precário do estado fisiológico e funcional de idosos e, portanto, não deve ser o principal fator que orienta as decisões de tratamento em oncologia.

A idade não é uma contraindicação para o tratamento curativo do câncer. Porém, avaliar adequadamente o paciente para definir seu tratamento é fundamental. A devida atenção às alterações fisiológicas e psicossociais decorrentes do envelhecimento permite que sejam detectados problemas até então desconhecidos ou subdiagnosticados, que podem comprometer a segurança e a eficácia do tratamento do câncer.

Em alguns casos, os riscos do tratamento podem até exceder os benefícios potenciais, tais como: prolongar a vida, controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Definir a melhor estratégia no tratamento do câncer para a população implica abordá-la em uma dimensão global considerando a expectativa de vida do paciente idoso, reserva funcional, suporte social e decisões pessoais.

Diante do desafio de oferecer a melhor opção para o tratamento

do câncer em idosos, pesquisas na área vêm se desenvolvendo e a oncologia geriátrica se torna um campo em plena expansão. A Geriatric Oncology Society (SIOG) recomenda fortemente o uso da avaliação geriátrica (AG) como a melhor escolha para o tratamento do câncer em idosos. A avaliação geriátrica é uma ferramenta específica e multidimensional que avalia vários domínios, incluindo função física, cognição, nutrição, comorbidades, estado psicológico e suporte social. O benefício relevante da AG é que ela estratifica os idosos entre diferentes níveis de fragilidade e visa determinar as deficiências para um plano individual de cuidado.

A detecção de problemas geriátricos por meio da AG em pacientes com câncer é mais bem documentada na literatura. Em quatro estudos prospectivos, os autores concluíram que a AG é capaz de detectar vários problemas geriátricos até então desconhecidos ou subtratados quando comparada à avaliação usual do câncer.

Três aspectos foram explorados em estudos que abordaram o efeito da AG em adultos mais velhos com câncer: [A] a detecção de problemas geriátricos, [B] o valor prognóstico das variáveis geriátricas e [C] o impacto da AG no tratamento de doenças oncológicas.

Um estudo randomizado usando AG em pacientes idosos com câncer de pulmão não-pequenas células (NSCLC) avançado, a alocação de tratamento com base em AG falhou em melhorar o TFFS ou OS, mas reduziu ligeiramente a toxicidade do tratamento.

Embora a AG esteja cada vez mais incorporada ao cuidado oncológico, sua implementação na oncologia geriátrica tem enfrentado barreiras importantes. Aprender a usar uma linguagem comum é a maior dificuldade para os membros da equipe atingirem o mesmo objetivo de fornecer atendimento personalizado a pacientes idosos com câncer.

A literatura mostra que os mais diversos tipos de câncer utilizam a AG em sua prática diária. Em 2007, a SIOG publicou a primeira recomendação para o tratamento do câncer de mama em idosos, sendo atualizada em 2012 em conjunto com a European Breast Cancer Society (EUSOMA). Recomenda-se que qualquer decisão de tratamento do câncer na mulher idosa deve ser individual e baseada em avaliação específica da mulher idosa e do câncer. Nele, devem ser considerados a idade fisiológica, expectativa de vida, tolerância ao tratamento, preferência do paciente, potenciais barreiras ao tratamento proposto, causas competitivas de mortalidade e ampla avaliação geriátrica.

Theodora Karkanis

*Coordenadora Oncogeriatría ICESP; HCFMUSP/ Hospital Sírio Libanês
Representante Nacional da Sociedade Internacional de Oncogeriatría - SIOG*

BIBLIOGRAFIA:

- United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Population Ageing 2019: Highlights*. www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf. Accessed March 1, 2020.
- White MC, Holman DM, Goodman RA, et al. *Cancer risk among older adults: time for cancer prevention to go silver*. *Gerontologist*. 2019;59 (suppl 1):S1-S6.
- The Globalization of Geriatric Oncology: From Data to Practice* Ravindran Kanesvaran, Supriya Mohile, Enrique Soto-Perez-de-Celis, and Harpreet Singh American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020 :40, e107-e115.
- (Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. *Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature*. *Ageing Res Rev*. 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21402176.
- (Zhang X, Meng X, Chen Y, Leng SX, Zhang H. *The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity*. *Cancer J*. 2017 Jul/Aug;23(4):201-205. doi: 10.1097/PPO.0000000000000270. PMID: 28731941.
- *Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer*. Enrique Soto-Perez-de-Celis, Daneng Li, Yuan Yuan, Yat Ming Lau, Arti Hurria; www.thelancet.com/oncology Vol 19 June 2018.
- Wildiers H, Heeren P, Karnakis T, Hurria A, et al. *International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patient with Cancer*. *J CLIN ONCOL* 2014;32 .
- Balducci, L. *New paradigms for treating elderly patients with cancer: the comprehensive geriatric assessment and guidelines for supportive care*. *The J Support Oncol* 2003; 1(2)30-3.
- Extermann M. *Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer*. *Cancer Control* 2003;10(6): 463-468.
- Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H et al. *Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study*. *Cancer* 2005;104(9):1998-2005.
- Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. *Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review*. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1134-1164.
- Puts MT, Santos B, Hardt J, Monette J, Atenafu EG, Girre V et al. *An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology*. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 307-315.
- Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, Falchero L, Monnet I, Dansin E, Vergnenègre A, Marcq M, Decroisette C, Auliac JB, Bota S, Lamy R, Massuti B, Dujon C, Pérol M, Daurès JP, Descourt R, Léna H, Plassot C, Chouaïd C. *Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Manage-*

ment of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1476-83. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5839. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884557.

-Karnakis T, Gattás-Vernaglia IF, Saraiva MD, Gil-Junior LA, Kanaji AL, Jacob-Filho W. The geriatrician's perspective on practical aspects of the multidisciplinary care of older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016 Sep;7(5):341-5. doi: 10.1016/j.jgo.2016.07.001. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27491500.

-15.Extermann M, Balducci L, Lyman GH: What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2002;18:1709-1717.

-Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101–15.

-Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al ,Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Journal/oncology*, vol 13, april 2012 ,e148-e160.

A HORMONIOTERAPIA PODE SUBSTITUIR A CIRURGIA EM TUMORES LUMINAIS?

*Fabiana Baroni Alves Makdissi, Samira Juliana de
Moraes Machado e Renato Cagnacci Neto*

O câncer de mama é uma doença que afeta principalmente mulheres entre 50 e 69 anos, porém existe uma parcela significativa de pacientes diagnosticadas após os 70 anos. O número de mulheres com mais de 70 anos diagnosticadas com câncer de mama é crescente (devido ao aumento da expectativa de vida) podendo chegar a 14% segundo a literatura, com taxa de mortalidade de até 30%. A alta mortalidade neste grupo é o tema de debate. Em sua maioria, pacientes com mais de 75 anos recebem o diagnóstico em estádios iniciais (EC I e II) e a minoria em estágio EC IV, ou seja, no cenário avançado, fato que não justificaria esses números. Analisando a causa da mortalidade por grupo específico, as pacientes diagnosticadas em estádios iniciais apresentaram uma taxa de mortalidade câncer-específica de até 18%, com tendência a aumento quanto maior o estadiamento, chegando a 38% por câncer no localmente avançado e 70% nos casos metastáticos. Considerando-se que a mortalidade câncer-específica em estádios iniciais em mulheres mais jovens é de 2% a 10%, pode-se concluir com tais dados que as pacientes idosas não apresentam apenas tumores indolentes e de bom prognóstico, existindo uma parcela com doença agressiva mesmo em estádios iniciais. Outra hipótese que justificaria essa maior mortalidade é a tendência de subtratamento em pacientes idosas, principalmente devido à baixa performance e comorbidades. Classicamente, o tratamento padrão ouro para o câncer de mama é multidisciplinar e, a depender do subtipo molecular e estadiamento, envolve quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, cirurgia e terapia alvo. Cada modalidade possui um grau de efeitos colaterais e toxicidades próprios que podem ser considerados ao se tratar pacientes idosas.

Na hormonioterapia, existem três abordagens: neoadjuvante, adjuvante e primária. A hormonioterapia primária consiste em usar um bloqueador hormonal como tratamento único, diferentemente da

hormonioterapia neoadjuvante, que é seguida por cirurgia. Assim, a hormonioterapia primária é o tratamento exclusivo, em que a cirurgia é omitida. Mas seria a omissão da cirurgia suficiente para controle local e sobrevida adequados, ou melhor, em termos de eficácia a hormonioterapia primária em pacientes idosas substitui a abordagem cirúrgica?

A hormonioterapia primária é uma abordagem utilizada em pacientes idosas e não candidatas à cirurgia. Em estudos sobre questões relacionadas à indicação cirúrgica para tratamento oncológico de pacientes idosas, a idade não deve ser o fator principal para definir essa conduta, devendo ser considerados aspectos psicológicos, status performance da paciente, comorbidades, tolerância a tratamentos, toxicidade medicamentosa e a preferência da paciente. Nesse cenário, o ideal é buscar um equilíbrio entre paciente e tratamento, avaliando evidências científicas, o tratamento padrão ouro, a toxicidade e se há objetivo de cura, confrontando com o desejo da paciente. Para tal, se faz de grande importância a avaliação conjunta com o anestesista e o oncogeriatra. Para auxiliar na decisão de indicação cirúrgica, pode-se utilizar calculadoras de risco, tais como o índice de Schonberg, que prevê o risco de óbito por qualquer causa em 05 e 09 anos e a calculadora de risco cirúrgico do American College of Surgeons, que calcula o risco de complicações baseado em características da paciente e do tipo de procedimento cirúrgico. No entanto, em centros onde existe a possibilidade de atendimento multidisciplinar, a avaliação clínica realizada pelo oncogeriatra e anestesista deve ser indicada e pode auxiliar o cirurgião na decisão junto aos pacientes e familiares.

Na presença de paciente com condições favoráveis e com mais de 70 anos devemos oferecer o mesmo tratamento cirúrgico indicado para pacientes jovens, seja mastectomia ou cirurgia conservadora seguida de radioterapia. A cirurgia, neste grupo de pacientes, está associada à sobrevida global e controle local eficientes. Outro fato que favorece a indicação de cirurgia são as características dos procedimentos para tratamento do câncer de mama: são cirurgias superficiais, rápidas e com baixo potencial de complicação. Para o grupo de pacientes considerados não favoráveis após as avaliações clínicas, o ideal é individualizar o tratamento, com base em expectativa de vida, necessidade de cuidados em pós-operatório e risco de recidiva ou progressão de doença, sendo nesses casos a hormonioterapia primária uma boa opção.

Definida a indicação sob aspecto clínico e idade, devemos nos questionar sobre a eficácia comparando as duas modalidades de tratamento: hormonioterapia primária versus cirurgia seguida de hormo-

nioterapia em caráter adjuvante.

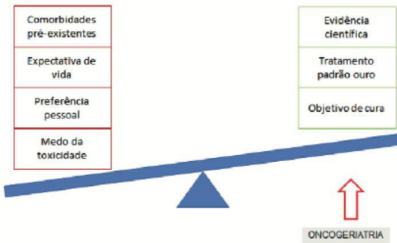
Em 2003, o ensaio clínico GRETA avaliou e comparou as duas modalidades, randomizando 474 pacientes com mais de 70 anos em dois grupos: tamoxifeno versus cirurgia seguida de tamoxifeno. Os resultados evidenciaram maior taxa de progressão de doença no grupo tamoxifeno, porém sem diferença de sobrevida global se avaliada a extensão da cirurgia, concluindo que o tratamento mais apropriado é cirurgia mínima seguida de hormonioterapia.

Outro ensaio clínico publicado em 2004, de Fennessy et al, comparou o tempo para falha de tratamento com o uso de tamoxifeno primário versus cirurgia seguida de tamoxifeno. Para tal, 455 pacientes com mais de 70 anos foram randomizados em dois grupos e acompanhados por 12 anos. Os resultados demonstraram que o tempo de falha foi menor no grupo tamoxifeno, e este ainda estava associado à maior taxa de mortalidade geral e mortalidade específica por câncer. Um fato importante é que as curvas de sobrevida entre os dois grupos não diferiram nos três primeiros anos, inferindo que a terapia primária com tamoxifeno é uma boa opção para pacientes com expectativa de vida baixa.

Em 2017, a Cochrane publicou uma revisão sistemática de sete ensaios clínicos sobre terapia endócrina primária versus cirurgia seguida de hormonioterapia, com 1076 pacientes com mais de 70 anos. Nessa revisão houve maior sobrevida livre de doença no grupo tratado com cirurgia, sem haver diferença entre os grupos na sobrevida global. Concluiu-se que a hormonioterapia primária é uma opção para pacientes com tumores com receptores hormonais positivos que não desejam a cirurgia ou que não tenham condições clínicas para serem operadas.

Os três trabalhos supracitados demonstraram a superioridade do tratamento cirúrgico sobre a terapia endócrina primária, entretanto existem casos em que essa modalidade de tratamento se encontra indicada. Neste caso, as candidatas ideais para hormonioterapia primária seriam as pacientes idosas com expectativa de vida menor que 2 a 3 anos, determinada através de uma avaliação clínica realizada por um oncogeriatra. Além disso, as condições clínicas desfavoráveis reversíveis devem ser identificadas e avaliadas, a fim de evitar um tratamento excessivo ou ineficiente. É importante, ainda, considerar o desejo do paciente quanto à recusa em se submeter a cirurgia. Apesar dos estudos utilizarem o tamoxifeno em sua avaliação como terapia endócrina primária, atualmente os inibidores da aromatase são preferíveis, por apresentarem menores taxas de recorrência e de mortalidade em 10 anos quando comparados ao tamoxifeno.

BUSCANDO O EQUILÍBRIO NO TRATAMENTO DA MULHER IDOSA



Diante das indicações da hormonioterapia primária, a cirurgia ainda pode ter aplicação na palição de sintomas, mesmo em pacientes não considerados favoráveis após avaliação clínica. Isso se deve ao fato de a cirurgia

das mamas ter baixa toxicidade e poucas complicações, sendo a infecção de ferida cirúrgica a complicação mais grave, segundo a literatura.

Em pacientes idosas com câncer de mama, a cirurgia pode ser substituída pela terapia endócrina? Não. Diante do exposto, sugerimos o tratamento padrão ouro para o câncer de mama em idosas com boa performance clínica e tratamento individualizado em pacientes de baixa performance, independentemente da idade.

A Hormonioterapia pode substituir a cirurgia em tumores luminais?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

74,4% NÃO | 25,6% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 62,9% NÃO | 37,1% SIM

Fabiana Baroni Alves Mkdissi

Mastologista; Head do Centro de Referência da Mama do A.C. Camargo Cancer Center; Doutora em Oncologia pela FMUSP; Membro da Academia Brasileira de Medicina de Reabilitação

Samira Juliana de Moraes Machado

*Residente de Mastologia no A.C. Camargo Cancer Center; Cirurgiã Oncologista pelo A.C. Cancer Center; Cirurgiã Geral pelo Complexo Hospitalar do Mandaqui
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)*

Renato Cagnacci Neto

Mastologista do Departamento de Mastologia do A.C. Camargo Cancer Center - SP Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - A.C. Camargo Cancer Center Membro da Sociedade Brasileira de Mastologia

BIBLIOGRAFIA:

- Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):e148-60. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70383-7. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22469125.
- Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, Exman P, Barry WT. Breast cancer-specific survival by age: Worse outcomes for the oldest patients. *Cancer.* 2018 May 15;124(10):2184-2191. doi: 10.1002/cncr.31308. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29499074; PMCID: PMC5935594.
- Hansen TM, Zellars RC. Treatment Minimization in Older Patients With Early-Stage Breast Cancer. *Cancer J.* 2017 Jul/Aug;23(4):231-237. doi: 10.1097/PPO.0000000000000272. PMID: 28731946.
- Mustacchi G, Scanni A, Capasso I, Farris A, Pluchinotta A, Isola G. Update of the Phase III trial 'GRETA' of surgery and tamoxifen versus tamoxifen alone for early breast cancer in elderly women. *Future Oncol.* 2015;11(6):933-41. doi: 10.2217/fo.14.266. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25383659.
- Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg.* 2004 Jun;91(6):699-704. doi: 10.1002/bjs.4603. PMID: 15164437.

A CIRURGIA AXILAR PODE SER OMITIDA EM MULHERES ACIMA DE 70 ANOS COM TUMORES T1N0M0 E PERFIL LUMINAL-LIKE?

Marcelo Madeira

INTRODUÇÃO

Classicamente, o manejo cirúrgico das pacientes com câncer de mama invasivo inclui o estadiamento axilar. Do ponto de vista histórico, esta avaliação era realizada por esvaziamento dos linfonodos axilares (EA). Atualmente, a dissecação axilar ampliada não é mais parte da rotina do tratamento cirúrgico do câncer de mama em mulheres com axila clinicamente negativa, tendo sido substituída pela biópsia do linfonodo sentinela.

A cirurgia axilar não está associada à melhora da sobrevida no longo prazo. Atualmente, a amostragem linfonodal tem sido considerada principalmente um procedimento de estadiamento, que parece não influenciar a mortalidade específica por câncer de mama, uma vez que o risco de desenvolver metástases depende principalmente do comportamento biológico do tumor e do tratamento adjuvante instituído.

Em mulheres idosas a cirurgia axilar parece ainda menos relevante, uma vez que neste grupo específico de pacientes a mortalidade está mais relacionada a outros eventos concorrentes e também devido à grande eficácia da terapia endócrina no controle da doença no longo prazo.

REVISÃO DA LITERATURA

É importante questionar continuamente os dogmas do tratamento do câncer de mama, avaliando-se as vantagens e desvantagens da abordagem axilar nas pacientes idosas frente às relevantes informações obtidas com os mais recentes avanços nas recomendações cirúrgicas, sistêmicas e radioterápicas.

Alguns estudos avaliaram a possibilidade de omissão da dissecação axilar nas pacientes idosas. O primeiro de maior relevância é a publicação do International Breast Cancer Study Group que incluiu 476 mulhe-

res acima dos 60 anos; sendo que 80% delas apresentavam carcinomas de mama com receptores hormonais positivos. Estas pacientes foram randomizadas para fazer ou não avaliação cirúrgica da axila.

O objetivo primário do estudo, que teve seguimento médio de 6,6 anos, foi qualidade de vida. E como era de se esperar, tanto no quesito movimento como o de dor no membro superior, houve uma nítida vantagem a favor do grupo que não realizou cirurgia axilar. Além disto, ao se comparar especificamente a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) entre os grupos estudados, os autores não encontraram diferença significativa ao se operar ou não a axila das pacientes idosas.

Outra publicação importante foi realizada no Instituto Europeu de Oncologia em Milão, por Gabriele Martelli e colaboradores. Este estudo retrospectivo com 15 anos de acompanhamento médio incluiu 671 mulheres acima dos 70 anos de idade com axila clinicamente livre. Destas pacientes, 499 não fizeram qualquer avaliação axilar e 296 eram pT1. Estas pacientes apresentaram apenas 5,8% de recorrências axilares no período de acompanhamento. E, mais uma vez, fazer ou não a dissecação axilar, não representou nenhum impacto na SG das pacientes ($p=0,8$).

Os dados de atualização de 12 anos do estudo CALGB 9343 que acompanhou mulheres com mais de 70 anos, com tumores iniciais avaliando a diferença entre cirurgia + tamoxifeno (TMX) com ou sem radioterapia (RT) mostram que a sobrevida livre de recorrência (SLR) é de 98 vs 90% a favor de quem fez RT, mas não há diferença nas taxas de mastectomia de resgate, recidiva sistêmica e SG.

Neste estudo, 392 pacientes (62% da amostra) não foram submetidas a avaliação axilar. A taxa de recidiva axilar em 10 anos foi de 1,5% para este grupo de pacientes, sendo apenas 3% no subgrupo sem RT e zero no subgrupo com RT. Ou seja, a maioria das pacientes acima dos 70 anos com tumores iniciais não se beneficiou da avaliação axilar independentemente de fazer ou não RT adjuvante.

Os dados destes três importantes estudos mostram taxas extremamente baixas de recidiva axilar. Além disso, e talvez mais importante, nestas publicações não foi verificada nenhuma diferença na SLD, na mortalidade específica por câncer de mama e na SG ao se associar a dissecação axilar nas pacientes idosas. Estes estudos sugerem que seria possível abolir a abordagem axilar em mulheres com doença favorável em estágio inicial onde a decisão de terapia hormonal adjuvante já foi tomada.

Certamente as pacientes diagnosticadas com câncer de mama acima dos 70 anos de idade apresentam desafios no manejo do tratamento, pois deve-se levar em consideração a expectativa de vida, as eventuais comorbidades associadas e as possíveis sequelas dos tratamentos. Mulheres com idade entre 70 e 74 anos com câncer de mama têm em média 3 comorbidades, e para aquelas entre 75 a 84 anos esse número aumenta

para 4.

Além disso, 85% das pacientes acima dos 70 anos com axila negativa e 65% daquelas com axila positiva na mesma faixa etária falecem de causas não relacionadas ao câncer de mama. Nessa faixa etária, a SG parece não depender do status axilar e, por outro lado, a pesquisa de linfonodo sentinela eventualmente poderia associar morbidade desnecessária.

Chung e colaboradores avaliaram a segurança de não se realizar a biópsia do linfonodo sentinela nas pacientes com 70 anos de idade. Os autores confirmaram a baixa recorrência axilar e o mínimo impacto na mortalidade das pacientes com câncer de mama T1-2N0 que foram submetidas a cirurgia conservadora sem biópsia de linfonodo sentinela.

Apenas 5 pacientes (4% da amostra) apresentaram algum evento relacionado ao câncer de mama, sendo uma recorrência axilar (tumor triplo negativo), e 4 pacientes que morreram de câncer de mama (2 casos triplo negativos; 1 paciente com expressão apenas de receptor de progesterona e 1 paciente com doença HER2 superexpressa). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 70%, e a taxa de sobrevida específica para câncer de mama foi de 96%, sugerindo mais uma vez que as pacientes idosas têm maior probabilidade de falecer de outras causas e não especificamente do câncer de mama. Da mesma forma, a ausência da pesquisa do linfonodo sentinela não afetou a sobrevida de longo prazo, que parece muito mais relacionada às características biológicas do tumor.

Com base nestes e em outros estudos, a Sociedade Americana de Cirurgia Oncológica (SSO) publicou em 2016, com atualizações em 2019 e mais recentemente em novembro de 2020, uma iniciativa Choosing Wisely versando sobre o assunto.

Nesta recomendação, a SSO reforça a evidência de que a omissão da pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com mais de 70 anos com axila clinicamente negativa, e que receberão terapia endócrina, não resulta em aumento na recorrência locorregional e não tem impacto na mortalidade específica do câncer de mama.

DISCUSSÃO

Em editorial publicado sobre o assunto pela Dra. Judy Boughey e colaboradores em 2017, os autores reafirmam a importância de se reavaliar e questionar nossa prática diária constantemente para garantir que estamos sempre oferecendo o melhor para as nossas pacientes. E, diante dos atuais conhecimentos, a publicação reafirma que, no geral, a pesquisa do linfonodo sentinela não fornece controle loco-regional nem tem impacto na mortalidade específica por câncer de mama. No entanto, inegavelmente, o status axilar continua fornecendo informações importantes para a decisão de adjuvância seja com quimioterapia, terapia endócrina

ou radioterapia. E, evidentemente, não se pode comparar uma paciente de 72 anos com carcinoma invasivo grau histológico e 4 cm de extensão com outra da mesma idade, mas com tumor grau 1 e com apenas 1 cm.

Para a Dra. Judy Boughey e colaboradores uma questão também muito relevante a ser respondida é exatamente qual a proporção de pacientes com linfonodos positivos estamos dispostos a considerar no estadiamento, ao se evitar a cirurgia axilar. Isto porque para as pacientes com mais de 70 anos de idade e doença receptor hormonal positiva, a taxa de positividade linfonodal é aproximadamente 15%.

Com o intuito de auxiliar na tomada de decisão cirúrgica, têm surgido evidências de critérios mais específicos como o tamanho e o grau histológico da neoplasia. Estes critérios, além da idade da paciente e da biologia tumoral, permitiriam a identificação de um subgrupo de pacientes com maior risco de metástases axilares. Desta forma, seria mais fácil identificar as pacientes a serem submetidas a pesquisa de linfonodo sentinela, evitando-se no subgrupo de menor risco.

CONCLUSÃO

A cirurgia axilar pode ser omitida no tratamento cirúrgico do câncer de mama em pacientes idosas. Há evidências consistentes publicadas nos últimos anos de que as pacientes com mais de 70 anos, com axila clinicamente livre, doença em estadiamento inicial, receptores hormonais positivos e HER negativo podem ser tratadas sem a avaliação cirúrgica da axila. As demais situações precisam ser avaliadas de forma individual e preferencialmente por equipe multidisciplinar.

A cirurgia axilar pode ser omitida em mulheres acima de 70 anos com tumores T1N0M0 e perfil luminal-like?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 71,4% SIM | 28,5 NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

23,2% NÃO | 76,8% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 78,8% SIM | 21,2% NÃO

Marcelo Madeira

Professor Associado da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein; Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo 2020-2022; Mestre e Doutor em Ciências pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

BIBLIOGRAFIA:

- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet (London, England)*. 1997 Jun;349(9069):1864–7.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct;23(30):7703–20.
- Giuliano AE, Ballman K V, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA [Internet]*. 2017 Sep 12;318(10):918–26. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
- Gervasoni JEJ, Sbayi S, Cady B. Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14(9):2443–62.
- Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2016 Sep;264(3):413–20.
- Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane database Syst Rev*. 2006 Jan;(1):CD004272.
- Chung A, Gangi A, Amersi F, Zhang X, Giuliano A. Not Performing a Sentinel Node Biopsy for Older Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2015 Jul;150(7):683–4.
- Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):337–44.
- Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piomalli D, et al.

Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: Results after 15 years of follow-up. Ann Surg Oncol. 2011;18(1):125–33.

-Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol. 2013;31(19):2382–7.

-Jones EL, Leak A, Muss HB. Adjuvant therapy of breast cancer in women 70 years of age and older: tough decisions, high stakes. Oncology (Williston Park). 2012 Sep;26(9):793–801.

-Wisely C. Society of Surgical Oncology Five Things Physicians and Patients Should Question Don't routinely use sentinel node biopsy in clinically node negative women ≥ 70 years of age with early stage hormone receptor positive, breast cancer or as part of routine. 2020.

-Boughey JC, Haffty BG, Habermann EB, Hoskin TL, Goetz MP. Has the Time Come to Stop Surgical Staging of the Axilla for All Women Age 70 Years or Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer? Ann Surg Oncol. 2017;24(3):614–7.

-Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughey JC. Predicting Nodal Positivity in Women 70 Years of Age and Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer to Aid Incorporation of a Society of Surgical Oncology Choosing Wisely Guideline into Clinical Practice. Ann Surg Oncol.

A RADIOTERAPIA PODE SER OMITIDA EM PACIENTES IDOSAS COM TUMORES T1N0M0, PERFIL LUMINAL-LIKE?

Rodrigo de Morais Hanriot

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é universalmente o mais frequente dentre as mulheres, exceção a neoplasias cutâneas não-melanoma, e representa importante desafio à manutenção da saúde populacional.

A radioterapia adjuvante após ressecção segmentar de uma neoplasia de mama demonstrou redução do risco de recidiva local entre 50% e 70%, bem como impacto na redução da mortalidade câncer-específica, conforme meta-análise realizada pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) de importantes estudos prospectivos e aleatorizados.

As mulheres idosas, acima de 70 anos de idade, sem linfonodos axilares acometidos, com receptores hormonais positivos, Her2 negativo e com lesões abaixo de 2cm de diâmetro, submetidas a ressecção segmentar e complementação por hormonioterapia são as de mais baixo risco de recidiva.

A omissão de radioterapia neste grupo confere cerca de 10% de recidiva em 10 anos, adicionando cerca de 1% de risco para cada ano de vida, questionando-se o emprego da radioterapia adjuvante. Pelo aumento da expectativa de vida no Brasil ao longo das décadas, a omissão de radioterapia, mesmo em grupos favoráveis, carrega maior risco de recidiva e esta é cumulativa. A omissão da irradiação deve ser considerada em suas vantagens (redução de toxicidade da radioterapia tradicional, eliminação dos deslocamentos diários da paciente, absenteísmo laboral, redução dos custos do deslocamento e ausência às atividades trabalhistas) e de riscos associados por uma recidiva do câncer de mama em idade mais avançada, limitando opções terapêuticas e piorando o desfecho fi-

nal ou mesmo gerando risco de dano cardio-vascular tardio quando de irradiação de mama esquerda.

REVISÃO DA LITERATURA

O primeiro estudo prospectivo e aleatorizado de mais longo prazo de seguimento que avaliou o impacto de cada terapêutica – hormonioterapia isolada (Tamoxifeno), radioterapia isolada e combinação de radioterapia com hormonioterapia – foi o NSABP B-21, com end point primário de tempo para recidiva ipsilateral e secundário de sobrevida livre de recidiva (incluindo ipsilateral), recidiva contralateral, à distância e sobrevida global. Neste estudo foram aleatorizadas 1009 mulheres submetidas a ressecção segmentar com linfadenectomia axilar e incluídas as com lesões até 1cm e axila negativa (pT1apN0 em 27% e pT1bpN0 em 70% - 3% outros ou sem registro). A idade era inferior a 50 anos em 20% das pacientes, entre 50-59 anos em 30% e 60 anos ou mais em 50%, sendo a população com 70 anos ou mais de 16%. Os braços do estudo eram: somente hormonioterapia, radioterapia com placebo e radioterapia com hormonioterapia e as pacientes foram igualmente distribuídas nos grupos. O seguimento mediano foi de 86,9 meses.

Os resultados demonstraram que radioterapia com placebo resultou em redução do risco relativo de recidiva em 49% quando comparado a Tamoxifeno, e que a associação de radioterapia com Tamoxifeno reduziu em 63% o risco relativo de recidiva em comparação a radioterapia com placebo e 81% quando comparado a somente Tamoxifeno. Em 8 anos de seguimento a taxa de recidiva ipsilateral foi de 16,5% para Tamoxifeno, 9,3% para radioterapia e placebo e 2,8% para radioterapia e Tamoxifeno. Estas diferenças se mantiveram em todos os grupos, exceto para as pacientes com 70 anos ou mais (16% da amostra). O índice de neoplasia de mama contralateral foi maior no grupo de radioterapia e placebo em relação aos grupos que utilizaram Tamoxifeno, respectivamente 5,4% e 2,2%, com $p=0,04$. Cerca de 40% de todas as falhas ocorreram somente após 5 anos, o que contribui para avaliação de risco em mais longo prazo.

Em sua atualização de 14 anos, o NSABP B-21 apresentou dados de recidiva ipsilateral de 19,5% para Tamoxifeno, 10,8% para radioterapia e placebo e 10,2% para radioterapia e Tamoxifeno, sem diferenças em sobrevida livre de recidiva contralateral ou sobrevida global.

O próximo estudo foi o CALGB 9343 que aleatorizou 636

mulheres com 70 anos de idade ou mais, estágio clínico I (T1N0M0), receptor de estrógeno positivo, para ressecção segmentar com linfadenectomia axilar e Tamoxifeno com ou sem radioterapia (inicialmente lesões até 4cm e sem avaliação de receptores hormonais, posteriormente modificado). End points primários de tempo para recidiva loco-regional, frequência de mastectomia, sobrevida, câncer de mama específica, tempo para metástases e sobrevida global.

Após seguimento mediano de 5 anos, houve somente diferença significativa ($p < 0,001$) entre recidiva loco-regional, sendo 4% para Tamoxifeno e 1% para radioterapia e Tamoxifeno, e maior tempo para recidiva neste último grupo. Não houve porém diferença significativa para frequência de mastectomia, sobrevida, câncer de mama específica, tempo para metástases e sobrevida global.

Em sua atualização de 10 anos a recidiva loco-regional subiu de 4% para 10% para Tamoxifeno e de 1% para 2% para radioterapia e Tamoxifeno e se manteve estatisticamente significativa ($p < 0,001$), enquanto que sem diferenças significativas para frequência de mastectomia, sobrevida câncer de mama específica, tempo para metástases e sobrevida global.

Por fim o estudo prospectivo aleatorizado PRIME II que avaliou 1326 pacientes de 65 anos de idade ou mais, com tumores invasivos de mama de até 3cm (pT1-pT2) com margens livres, axila negativa, receptor hormonal positivo, e máximo de um dos dois fatores de risco, grau 3 histológico ou invasão linfo-vascular (mas não ambos), aleatorizadas para somente hormonioterapia ou hormonioterapia e radioterapia. End point primário de recidiva ipsilateral e secundários de recidiva regional, contralateral, a distância e sobrevida global. Após seguimento mediano de 5 anos a taxa de recidiva local foi de 4,1% para o grupo de somente Tamoxifeno e 1,3% para o grupo radioterapia e Tamoxifeno, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0002$) com um número necessário de pacientes tratadas (NNT) de 31,8 para reduzir uma recidiva. Neste estudo a idade de 70 anos ou mais apresentou diferença estatística em favor da adição da radioterapia (5% versus 1%, $p = 0,002$).

Em sua atualização de 10 anos, apresentado no congresso San Antonio Breast Cancer Symposium de 8-12/12/2020, a taxa de recidiva local somente foi de 0,9% no grupo radioterapia e hormonioterapia e 9,8% para o grupo somente hormonioterapia, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,00008$). A taxa de recidiva regional foi de 2,3% versus 0,5% ($p = 0,014$) respectivamente para somente hormonioterapia ou radioterapia, sem diferença significativa para os outros end points secundários.

DISCUSSÃO

Os três principais artigos confirmam a teoria anterior de que as pacientes com padrão de lesão Luminal A tem baixo risco de recidiva local, porém este risco permanece progressivamente maior para cada ano de vida adicional após o tratamento primário. Quanto mais adicionamos tratamentos, menor o percentual anual de incremento de risco, porém ele vai persistir. Interessante notar que tanto o CALGB 9343 quanto o PRIME II tiveram índices quase idênticos de recidiva local em 10 anos quando da omissão da radioterapia, com adição de cerca de 1% de risco/ano, enquanto a radioterapia com hormonioterapia derrubou estes índices para valores próximos de 0,1-0,2%/ano de vida adicional. Outro critério a se considerar é a expectativa mediana de vida de uma paciente. Pelos critérios do NCCN uma mulher de 70 anos de idade com muito boa saúde tem uma expectativa mediana de vida de mais 22 anos, o que resultaria em cerca de 22% de risco de recidiva se somente Tamoxifeno e 4% de risco de recidiva com radioterapia e hormonioterapia. Outra consideração é do estudo CANTOR que avaliou a aderência das mulheres em protocolo de pesquisa quanto ao uso de Tamoxifeno ou inibidores de aromatase e cerca de 10% afirmavam que haviam suspenso o uso da hormonioterapia. Porém, quando se media a taxa de metabólitos na urina esta taxa real era maior, em cerca de 20%. E este grupo de mulheres que abandonou o tratamento teve maior recidiva local quando em comparação ao grupo que perseverou no uso. Se em estudos controlados com avaliação rotineira das mulheres participantes a taxa de abandono da hormonioterapia foi de 20%, pensamos no mundo real a que valor chegaria e o impacto que poderia representar. Por outro lado a técnica de radioterapia vem se aperfeiçoando, a toxicidade reduzida, regimes de hipofracionamento empregados de maneira progressivamente universal, ocupando cerca de 3 semanas de tratamento (START trial) ou, mais modernamente, somente uma semana de tratamento (FAST FORWARD trial). O abandono do tratamento irradiante, por outro lado, é praticamente irrisório, especialmente quando do uso de hipofracionamento acelerado em uma semana, sem parafiteos que impactem em qualidade de vida e garantindo os benefícios do tratamento adjuvante.

Como última análise, o estudo NSABP B-21 mostrou que somente radioterapia (com placebo) foi melhor em termos de controle loco-regional que somente hormonioterapia, apesar de a combinação ter superado ambos isoladamente, e sem qualquer impacto em recidiva contralateral, sobrevida livre de metástases ou sobrevida

global. Em se pensando em omissão de tratamento, faria mais sentido omissão de hormonioterapia do que omissão de radioterapia. Esta proposição está em estudo no prospectivo aleatorizado EURO-PA que testa pacientes de 70 anos de idade ou mais com tumores invasivos de mama de até 2 cm, axila negativa, com padrão Luminal A, para ressecção segmentar com ou sem linfadenectomia sentinela e somente hormonioterapia adjuvante ou somente radioterapia parcial de mama (sem hormonioterapia), com end point primário de sobrevida livre de recidiva local e qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A radioterapia adjuvante de mama após cirurgia conservadora em que a hormonioterapia será realizada como adjuvante em pacientes com 70 anos ou mais e padrão de lesão Luminal A pode ser omitida.

A radioterapia pode ser omitida em pacientes idosas com tumores T1N0M0, perfil luminal-like?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

23,2% NÃO | 76,8% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 68,9% SIM | 31,1% NÃO

Rodrigo de Moraes Hanriot

Membro Internacional das Sociedades Americana (ASTRO) e Européia (ESTRO) de Radioterapia; Coordenador do Serviço de Radioterapia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

BIBLIOGRAFIA:

-Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.

Lancet 2011;378(9804)1707-16

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20(20)4141-9

-Fisher RE, Costantino JP, Leon ME et al. Pathobiology of small invasive breast cancers without metastases (T1a/b, N0, M0): National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-21. *Cancer* 2007;110(9)1929-36

-Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19)2382-7

-Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3)266-73

-Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L et al. d. J Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged ≥ 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 - EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *Geriatr Oncol* 2021;12(2)182-9

A RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA DEVE SER REALIZADA SEMPRE QUE POSSÍVEL?

Evandro Fallaci Mateus e Fabiana Coelho

INTRODUÇÃO

A população brasileira manteve a tendência de envelhecimento dos últimos anos e ganhou 4,8 milhões de idosos desde 2012, superando a marca dos 30,2 milhões em 2017, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – Características dos Moradores e Domicílios, divulgada pelo IBGE.

Em 2012, a população com 60 anos ou mais era de 25,4 milhões. Os 4,8 milhões de novos idosos em cinco anos correspondem a um crescimento de 18% desse grupo etário, que tem se tornando cada vez mais representativo no Brasil. As mulheres são maioria expressiva nesse grupo, com 16,9 milhões (56% dos idosos). Figura 1

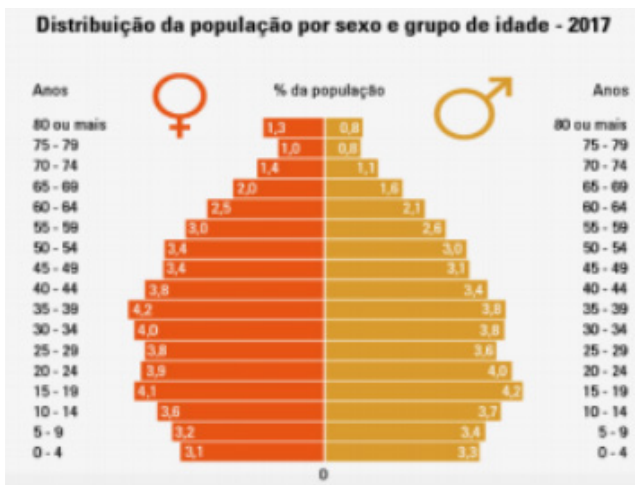


Figura 1 – Distribuição da população por sexo e grupo de idade – 2017 Fonte: - <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias>

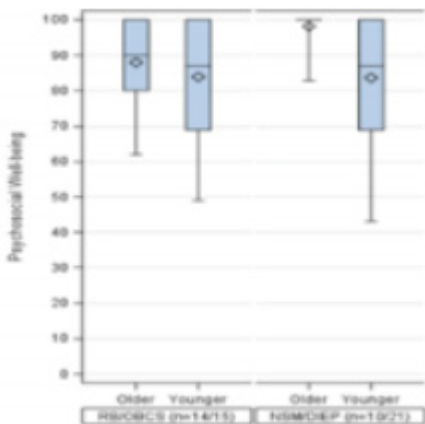
Uma Pesquisa Pública domiciliar realizada com 2.369 idosos em 234 municípios de 5 regiões, com 85 questões, e publicada em fevereiro de 2020, mostrou uma questão interessante sobre o sentimento de ser idoso: nas faixas etárias entre 60-69 anos, 59% não se sentiam idosos e entre 70-79 anos, 38% compartilhavam deste mesmo sentimento.

Então, quando poderíamos oferecer uma cirurgia de reconstrução mamária nesse grupo de pacientes?

Ritter M, et al. publicou um estudo retrospectivo de Junho de 2011 a Março de 2019 com 133 pacientes comparando o impacto da idade nos resultados relatados pelas pacientes após cirurgia oncológica versus cirurgia conservadora no câncer de mama. Após aplicar o questionário Breast-Q, foram subdivididos em dois grupos, >60 anos e <60 anos. Dessas, 73 pacientes estavam acima dos 60 anos e em 34,2% foi realizada alguma técnica de reconstrução e o grau de satisfação no grupo de pacientes mais velhos foi significativamente melhor com um intervalo de tempo mais longo entre a cirurgia e a pesquisa Breast-Q. Tabela 1

Covariates	Estimate	Standard error	p-value
Physical well-being chest: n=131			
Age category			
Younger patients (< 60 years)	0.00		
Older patients (> 60 years)	12.75	2.86	<0.001
Time from surgery to follow-up Breast-Q			
Per month	0.16	0.06	0.014

Tabela 1 – Bem-estar físico em pacientes > 60 anos estatisticamente significativo Fonte: Ritter, M et al. Breast Cancer Res Treat (2021)



Ao observar o bem-estar psicossocial, altos valores foram relatados em pacientes mais velhas que foram submetidas a Mastectomia preservadora do complexo aréolo-papilar com DIEP atingindo uma pontuação média de 98,3 (DP 5,4) Figura 2

De Lorenzi F, et al. (2010) trabalho publicado pelo IEO (Instituto Europeu de Oncologia), retrospectivo com 63 pacientes acima de 65 anos, elegíveis a reconstrução imediata num seguimento de 43 meses, a maioria reconstruída com implante de silicone pode-se observar que as cirurgias foram bem toleradas independentemente da idade. Houve 6,34% casos de infecção e 5,5% necrose parcial sem relação estatística com as comorbidades das pacientes. Esses dados estão resumidos na Tabela 2.

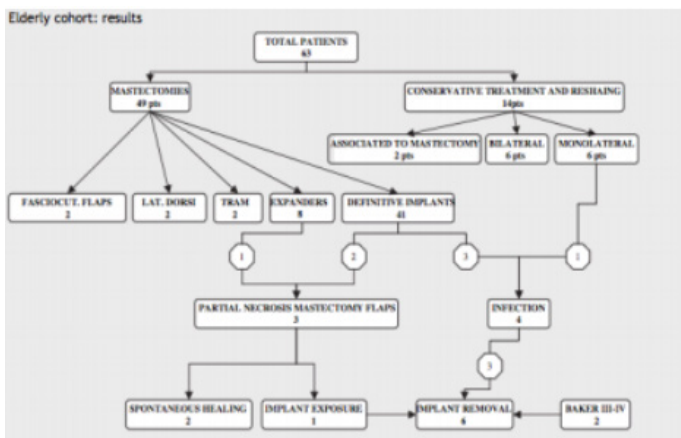


Tabela 2 – Fonte: *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, 511 e 515

Foi concluído que a reconstrução mamária em pacientes elegíveis era factível e segura, o risco perioperatório está relacionado com as comorbidades e o risco relativo de complicações graves e/ou morte é maior quando comparado com a cohort em pacientes jovens, mas a idade não se apresentou isoladamente como uma contra-indicação à reconstrução imediata e o sucesso do procedimento está diretamente relacionado à seleção das pacientes.

Outro estudo, retrospectivo de 2006 a 2016, publicado no *The Breast Journal* em 2019, realizado na França, foi dividido em dois grupos, cada um deles com 67 pacientes. Um grupo realizou a reconstrução imediata e o outro não realizou a reconstrução.

Foi aplicado um questionário não validado na literatura, mas muito pertinente em relação às razões médicas e pessoais para a realização das reconstruções e as influências de outras pessoas nas decisões finais. A Figura 4 mostra que a maioria das pacientes que fizeram

a reconstrução o que mais as motivaram foram os fatores individuais, como se sentir inteira novamente, se observar melhor no espelho, nas vestimentas, e nesse mesmo grupo de pacientes, como mostra a Figura 5, refere que a principal pessoa que as influenciaram nessa decisão foi o médico cirurgião. Já as que não foram reconstruídas, as pessoas que mais as influenciaram foram os acompanhantes (parceiros).

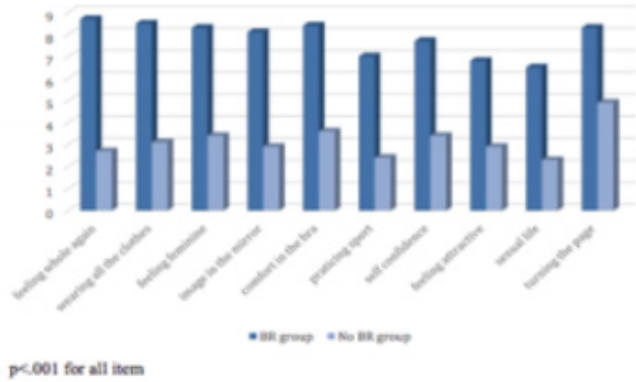


Figura 4 – fatores que motivaram a reconstrução. Fonte: Quemener J, et al. Decision-making determinants for breast reconstruction in women over 65 years old. The Breast Journal, 2019

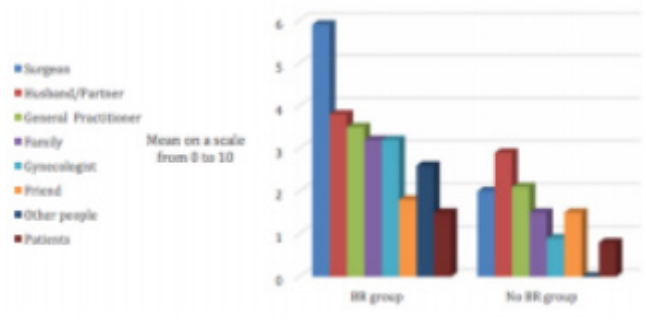


Figura 5 – Influência no processo de tomada da decisão. Fonte: Quemener J, et al. Decision-making determinants for breast reconstruction in women over 65 years old. The Breast Journal, 2019

A conclusão dos autores foi que as reconstruções mamárias devem ser parte integral do tratamento. Os cirurgiões devem informar às pacientes as possibilidades e a oportunidade de serem reconstruídas. O estudo mostrou que muitas pacientes ainda têm medo da reconstrução e então uma equipe qualificada e pacientes bem informadas parecem ser os principais parâmetros para maior adesão ao tratamento.

DISCUSSÃO

Depois de avaliar todos esses trabalhos, precisamos entender que o tratamento do câncer de mama em mulheres idosas deve ser individualizado, respeitando as suas condições clínicas e ofertando o que de fato será o melhor em seu conjunto final.

Existe uma negligência no rastreamento de mulheres acima de 70 anos e um aumento no número de casos da doença localmente avançada ou tumores palpáveis maiores do que 2 cm ao diagnóstico, fazendo com que muitas delas necessitem de cirurgias maiores. A reconstrução mamária é factível nessas pacientes e um conjunto de fatores ajudam para o sucesso em cada caso, como, por exemplo, saber selecionar corretamente as pacientes para as reconstruções, manter as comorbidades controladas, evitar as reconstruções em pacientes sabidamente tabagistas de longa data, indicar a melhor reconstrução para cada caso selecionado e sem dúvida ter um equipe de cirurgiões treinados para melhor atendê-las.

A nossa população idosa, como mostra o censo do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas) em cinco anos aumentou em quase 5 milhões o número de idosos no Brasil. Sendo assim, para essas pacientes sempre que possível deve ser ofertada a mesma cirurgia que para as pacientes jovens.

CONCLUSÃO

A Reconstrução Mamária deve ser realizada sempre que possível? Sim. A velhice só é honrada na medida em que resiste, afirma seu direito, não deixa ninguém roubar-lhe seu poder e conserva sua ascendência sobre os direitos familiares até o último suspiro. Gosto de descobrir o verdor num velho e sinais de velhice num adolescente. Aquele que compreender isso envelhecerá talvez em seu corpo, jamais em seu espírito. (CÍCERO, M. T, p.32, 2007)

A reconstrução mamária deve ser realizada sempre que possível?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 98% SIM | 2% NÃO

Evandro Fallaci Mateus

Responsável pelo Ambulatório de Complicações Pós Cirúrgicas das Mamas na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo ;Coordenador da Mastologia Prevent Senior; Coordenador da Residência Médica em Mastologia da Prevent Senior Mastologista do Hospital Nove de Julho – São Paulo

Fabiana Coelho

Ginecologista/Obstetra pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo Mastologista pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo Pós-Graduada da Clínica de Mastologia no Dep. Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Mastologista do grupo Prevent Senior de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

- Agência IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas) de notícias. Available from https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia_noticias/2012-agencia-de-noticias
- Pesquisa de Opinião Pública - IDOSOS NO BRASIL II - Vivências, desafios e expectativas na 3ª idade. Available from https://fpabramo.org.br/wp_content/uploads/2020/08/Pesquisa-Idosos-II-Completa.pdf
- Ritter M, Ling BM, Oberhauser I. et al. The impact of age on patient reported outcomes after oncoplastic versus conventional breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* (2021). Available from <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06126-6>
- De Lorenzi F, Rietjens M, Soresina M, Rosseto F, Bosco R, Vento AR, Monti S, Petit JY. Immediate breast reconstruction in the elderly: can it be considered an integral step of breast cancer treatment? The experience of the European Institute of Oncology, Milan. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, 511 – 515
- Laporta R, Michail S, Benedetto L, Fabio SP. Breast Reconstruction in Elderly Patients: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Aesthetic Results. *J Reconstr Microsurg*. 2017. PMID: 28061518. Available from <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597822>
- Oh DD, Flitcroft K, Brennan ME, Spillane AJ. Patterns and outcomes of breast reconstruction in older women - A systematic review of the literature 2016. Accepted 4 February 2016 Available online at www.sciencedirect.com <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.010>
- Quemener J, Wallet J, Boulanger L, Hannebicque K, Chauvet MP, Regis C. Decision-making determinants for breast reconstruction in women over 65 years old. *The Breast Journal* (2019). Available from <https://doi.org/10.1111/tbj.13438>

A QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE E AS TERAPIAS ANTI-HER2 DEVEM SER INDICADAS EM MULHERES IDOSAS SEGUINDO AS INDICAÇÕES HABITUAIS?

Marcelo Cruz e Lucas Vian

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define os idosos como indivíduos com mais de 60 anos. A expectativa de vida média das mulheres no Brasil é 80,1 anos, população que vem crescendo de maneira exponencial: a relação entre a porcentagem de idosos e de jovens deve aumentar de 43,19% em 2018 para 173,47% em 2060 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Desse modo espera-se que doenças relacionadas ao envelhecimento aumentem. Como é o caso do câncer de mama, à medida que a população em geral continua envelhecendo, os casos de câncer de mama invasivo aumentarão em mais de 50% até 2030 nos EUA. Atualmente a idade média do diagnóstico é 62 anos e cerca de 40% têm mais de 70 anos ao diagnóstico. Todavia, tais pacientes são sub-representadas em estudos clínicos.

Sabe-se que quanto maior a idade menor é a incidência de câncer de mama em estádios mais avançados bem como maior a incidência de tumores luminais. O estudo realizado por Jenkins et al. em 2014, agrupou 3.947 pacientes em cinco subtipos intrínsecos de câncer de mama, através do PAM50. Entre pacihúentes com 70 anos ou mais, Tumores luminais B, enriquecidos com HER2 e basais foram encontrados em uma frequência de 32%, 11% e 9%, respectivamente. Apesar disso, os cânceres de mama mais agressivos não são incomuns neste subgrupo de pacientes.

Além das características do tumor, é necessário lembrar que a idade funcional deve ser considerada na decisão de tratamento, uma vez que apresenta maior importância do que a idade cronológica e que está intimamente ligada às comorbidades presentes em cada paciente.

Temos ainda que levar em consideração as causas de morte dessas pacientes idosas com câncer de mama. Um estudo realizado em 2011 avaliou tal fato e categorizou as pacientes por idade e estágio da doença ao diagnóstico: mulheres com 67 a 79 anos tinham maior chance de

morrer de câncer de mama do que mulheres com ≥ 80 anos, que por sua vez morriam mais comumente de doenças cardiovasculares. O câncer de mama foi a causa de morte mais comum entre as mulheres com tumores estágio III e IV (70.6% morreram de câncer de mama) porém apenas 2.4% das mulheres idosas com CDIS ou estágio I morreram de câncer de mama em 5 anos.

Percebemos, portanto, as peculiaridades no tratamento do câncer de mama na população idosa, um subgrupo extremamente heterogêneo pouco representado nos estudos e que vem crescendo vertiginosamente. Logo, o manejo adequado depende de fatores biológicos e de considerações clínicas precisas.

TERAPIA SISTÊMICA

Um estudo holandês publicado em 2010 com 127.805 pacientes evidenciou que idosas foram submetidas a menos cirurgia e menos tratamento quimioterápico adjuvante, porém receberam tratamento hormonal em monoterapia com maior frequência. Concluíram ainda que a sobrevida relativa dos idosos é menor em relação à das mais jovens, todavia o percentual de óbitos por outras causas aumenta com a progressão da idade. Por outro lado, um estudo baseado no banco de dados do TEAM trial, realizou uma comparação entre pacientes menores e maiores de 65 anos: a mortalidade câncer específica foi aumentando com a idade da paciente, de 65 a 74 anos (Hazard Ratio [HR], 1,25; IC95%, 1,01-1,54) e pacientes maiores de 75 anos (HR, 1,63; IC95%, 1,23-2,16) ($p < 0,001$).

Segundo a Sociedade Europeia de especialistas em câncer de mama (EUSOMA) a idade por si só não deve ditar nenhum aspecto do tratamento em idosas com câncer de mama. Seguindo essa tendência, Clough-Gorr et al publicaram em 2010 um estudo que demonstrou a importância da avaliação geriátrica. Através de regressão multivariável incluindo idade e estágio, o Charlson comorbidity index (CCI) foi associado à baixa tolerância ao tratamento; CCI 1 (odds ratio [OR] 2,49; IC de 95%, 1,18 a 5,25). Além disso, três escores que representam os pilares da avaliação geriátrica puderam prever mortalidade. Foram eles: dificuldades financeiras (HR 1,89; IC 95%, 1,24 a 2,88; CCI 1 (HR 1,38; IC 95%, 1,01-1,88), limitação funcional (HR 1,40; IC95%, 1,01 a 1,93) e pontuação do Mental Health Index (MHI5) inferior a 80 (HR 1,34; IC de 95%, 1,01 a 1,85).

Em 2020 por meio de uma análise retrospectiva concluiu-se que em pacientes idosas com câncer de mama luminais, múltiplas comorbidades e presença de linfonodos acometidos, o recebimento de quimioterapia foi associada à melhora da sobrevida global (razão de risco, 0,67; IC 95%, 0,48-0,93; $P = 0,02$).

Como se sabe, poucos estudos contemplam a população com mais de 65 anos, por exemplo, na metanálise de 2012 do Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), que sugeriu que os regimes baseados em antraciclina seguidos de taxanos eram superiores ao CMF, apenas 1,5% da população tinha 70 anos ou mais, entretanto a análise desse subgrupo sugeriu que tal superioridade foi tão grande quanto à das mulheres mais jovens.

Em 2014 o ELDA trial concluiu que o docetaxel semanal não é mais eficaz que o CMF para pacientes idosas e ainda apresenta maiores taxas de toxicidade e piora a qualidade de vida.

O Cancer and Leukemia Group B (CALGB) testou a não inferioridade da capecitabina em relação à quimioterapia padrão em mulheres com mais de 65 anos, no entanto esse esquema foi associado a maior chance de recaída e a quase 2 vezes mais chance de morte do que o grupo randomizado para quimioterapia padrão (AC ou CMF). Um estudo retrospectivo desse mesmo grupo, concluiu em 2005 que a idade sozinha não deve ser contraindicação ao uso de esquemas de quimioterapias padrões em idosas saudáveis. Importante pontuar os riscos de toxicidade associada à quimioterapia em idosas. Uma análise retrospectiva de 43.338 pacientes, baseada no banco de dados da SEER, concluiu que mulheres de 66 a 70 anos que receberam antraciclina adjuvantes apresentaram taxas mais altas de insuficiência cardíaca congestiva ao longo de mais de 10 anos de seguimento. O estudo que comparou 4 ciclos de docetaxel associado a ciclofosfamida com 4 ciclos de doxorubicina associado a ciclofosfamida em mulheres com câncer de mama de menor risco, estágio I a III, concluiu que nessa amostra 4 ciclos de TC foram superiores em sobrevida livre de doença e sobrevida global, tanto nas mais jovens quanto nas mais idosas, porém com maiores taxas de neutropenia febril.

Pacientes acima de 65 anos apresentam ainda maiores taxas de hospitalização devido ao tratamento. Um estudo mostrou que isso ocorre em 24% dos pacientes que fizeram docetaxel, ciclofosfamida e doxorrubicina, 20% nos que fizeram regimes baseados em antraciclina e taxanos e 13% em pacientes que fizeram docetaxel e ciclofosfamida.

Em 2020 Crozier et al analisaram 16.062 mulheres com 70 anos ou mais e tumor triplo-negativo, mostrando ganho no uso de quimioterapia, com redução relativa do risco de morte de 31%, sendo que tal benefício existe para pacientes com e sem acometimento linfonodal. Assim, concluíram que quimioterapia deve ser considerada em pacientes com mais de 70 anos com câncer de mama triplo negativo.

Assim como os demais tratamentos, os dados sobre o papel da adjuvância com trastuzumabe na população idosa são limitados. Em 2014 Brollo J et al realizou uma revisão sistemática sobre isso, foi observado uma redução significativa de risco relativo em pacientes idosas que

receberam trastuzumabe em comparação apenas com quimioterapia (razão de risco agrupada: 0,53; IC95%, 0,36-0,77). Além disso, a proporção de eventos cardíacos nos idosos tratados com trastuzumabe foi de 5% (IC95%, 4-7%).

Apenas 13% das pacientes selecionadas para o estudo Aphinity tinham mais que 65 anos. Além disso, apesar da melhora significativa em sobrevida livre de doença invasiva quando o pertuzumabe foi adicionado ao trastuzumabe e quimioterapia a diarreia foi 6,1% mais frequente.

DISCUSSÃO

Enfatizamos, novamente, a pouca representatividade nos estudos, desse grupo de pacientes tão frequentes na prática clínica. Percebemos que devido a isso associado ao fato da grande heterogeneidade das pacientes idosas o manejo clínico é extremamente complexo e deve ser absolutamente individualizado. A idade por si não deve ser levada em consideração para a escolha terapêutica. Sabemos assim que tais pacientes, ora são subtratadas ora supertratadas, o que leva a necessidade de ferramentas específicas para sua adequação.

Desse modo as decisões devem levar em conta o paciente de maneira personalizada, considerar a idade funcional, comorbidades, expectativa de vida, riscos, benefícios, subtipo do tumor, tolerância ao tratamento, condições socioeconômicas e preferência do paciente. Uma avaliação geriátrica ampla sempre deve ser oferecida e quando disponíveis os ensaios genéticos podem ser úteis.

CONCLUSÃO

Para idosas com câncer de mama o tratamento adjuvante pode sim ser oferecido, respeitando a individualidade de cada caso.

A quimioterapia adjuvante e as terapias anti-HER2 devem ser indicadas em mulheres idosas seguindo as indicações habituais?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 7% NÃO | 93% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 86,1% SIM | 13,9% NÃO

Marcelo Cruz

Oncologista Clínico Hospital Sírio Libanês

Lucas Vian

Oncologista Clínico da OncoVitta Campo Grande- MS

BIBLIOGRAFIA:

-Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, Ke YL, Wang XM, Liu XM, Chen QJ, Zhang AQ, Xu F, Bi XW, Huang JJ, Li JB, Pang DM, Xue C, Shi YX, He ZY, Lin HX, An X, Xia W, Cao Y, Guo Y, Su YH, Hua X, -Wang XY, Hong RX, Jiang KK, Song CG, Huang ZZ, Shi W, Zhong YY, Yuan ZY; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. PMID: 33300950; PMCID: PMC7729589.

-Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):509-18. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949017.

-Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, Hortobagyi GN, Smith BD, Giordano SH. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2010-7. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3676. Epub 2014 May 27. PMID: 24868022; PMCID: PMC4164758.

-Agborbesong O, Helmer SD, Reyes J, Strader LA, Tenofsky PL, Breast cancer treatment in the elderly: Do treatment plans that do not conform to NCCN recommendations lead to worse outcomes?, *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.12.007>.

-Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate Inclusion of Older Adults in Clinical Trials : Priorities and Opportunities for Policy and Practice Change. *Am J Public Health*. 2010;100:S105-S112 2010;100:105-12.

-Raik BL, Miller FG, Fins JJ. Screening and cognitive impairment: ethics of forgoing mammography in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(3):440-4.

-Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:312-325.

- Agborbesong O, Helmer SD, Reyes J, Strader LA, Tenofsky PL, Breast cancer treatment in the elderly: Do treatment plans that do not conform to NCCN recommendations lead to worse outcomes?, *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.12.007>.
- Jauhari Y, Gannon MR, Dodwell D, Horgan K, Tsang C, Clements K, Medina J, Tang S, Pettengell R, Cromwell DA. Addressing frailty in patients with breast cancer: A review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):24-32. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.011. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31439357.
- Pondé N, Dal Lago L, Azim HA Jr. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with breast cancer: key challenges. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016 Jun;16(6):661-71. doi: 10.1586/14737140.2016.1170595. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27010772.
- Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, Muss HB. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1076-83. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0184. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25142841; PMCID: PMC420099.
- Menjak IB, Jerzak KJ, Desautels DN, Pritchard KI. An update on treatment for post-menopausal metastatic breast cancer in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Apr;19(6):597-609. doi: 10.1080/14656566.2018.1454431. PMID: 29601247.
- Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Sri Karuturi M, Giordano SH, Babiera G, Bedrosian I. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1548-1554. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2388. PMID: 32672820; PMCID: PMC7366278.
- Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D, Carin AJ, Thiébaud N, Neuberger K, Tomasetto C, Mathelin C. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Dec;166(3):657-668. doi: 10.1007/s10549-017-4448-5. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28803352.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3):509-18.
- Chagpar AB, Hatzis C, Pusztai L, et al. Association of LN evaluation with survival in women aged 70 years or older with clinically node-negative hormone receptor positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(10):3073-81.
- Extermann M, Reich RR, Sehovic M. Chemotoxicity recurrence in older patients: risk factors and effectiveness of preventive strategies-a prospective study. *Cancer* 2015;121(17):2984-92.
- Baban CK, Devane L, Geraghty J. Change of paradigm in treating elderly with breast cancer: are we undertreating elderly patients? *Ir J Med Sci*. 2019 May;188(2):379-388. doi: 10.1007/s11845-018-1851-9. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29934872.
- Topaloğlu US, Özaskan E. Comorbidity and polypharmacy in patients with

- breast cancer. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):477-482. doi: 10.1007/s12282-019-01040-8. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31898155.
- Lee SY, Seo JH. Current Strategies of Endocrine Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 17;2018:6074808. doi: 10.1155/2018/6074808. PMID: 29581979; PMCID: PMC5822785.
- Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, Ke YL, Wang XM, Liu XM, Chen QJ, Zhang AQ, Xu F, Bi XW, Huang JJ, Li JB, Pang DM, Xue C, Shi YX, He ZY, Lin HX, An X, Xia W, Cao Y, Guo Y, Su YH, Hua X, Wang XY, Hong RX, Jiang KK, Song CG, Huang ZZ, Shi W, Zhong YY, Yuan ZY; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. PMID: 33300950; PMCID: PMC7729589.
- Falandry C, Krakowski I, Curé H, Carola E, Soubeyran P, Guérin O, Gaudin H, Freyer G. Impact of geriatric assessment for the therapeutic decision-making of breast cancer: results of a French survey. AFSOS and SOFOG collaborative work. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):433-441. doi: 10.1007/s10549-017-4607-8. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243107.
- Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J Oncol Pract*. 2016 Feb;12(2):123-32. doi: 10.1200/JOP.2015.010207. PMID: 26869650.
- Sanguinetti A, Ragusa M, De Falco M, Sperlongano P, Calzolari F, Parmeggiani D, Misso C, Piatto A, Parmeggiani U, Avenia N. Cancro della mammella localmente avanzato nell'età senile: trattamento standardizzabile o modulato? [Locally advanced breast cancer in elderly patients: treatment standardised or tailored to individual needs?]. *Chir Ital*. 2007 Nov-Dec;59(6):829-33. Italian. PMID: 18360988.
- Tangalakis LL, Cortina CS, Son JD, Poirier J, Madrigano A, Obesity Does Not Influence Management of Advanced Breast Cancer in the Elderly, *Clinical Breast Cancer* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.020>.

ONCOPLASTIA

INTRODUÇÃO

Fábio Bagnoli e Karina Lima

A reunião de consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo (SBMSP) sobre Oncoplastia ocorreu no dia 29/04/2021 e abordou temas que geram dúvidas na conduta. Reunimos cinco especialistas na área para responder e debater sobre cinco perguntas pré-definidas envolvendo técnicas de reconstrução mamária, tratamento adjuvante, eventuais complicações imediatas e tardias e novas tecnologias associadas, para assim elaborarmos as diretrizes da SBMSP.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O termo cirurgia oncoplástica foi definido por Werner P. Audretsch em 1993 e publicado no ano seguinte e consiste na associação da cirurgia conservadora com técnicas de cirurgia plástica. O principal objetivo da cirurgia oncoplástica é permitir ao cirurgião utilizar técnicas que previnam deformidades geradas pela cirurgia conservadora, assim como minimizar as taxas de margens comprometidas. Desta forma, utiliza-se o princípio do Displacement (Deslocamento), no qual a correção do defeito promovido pelo volume tecidual removido é realizada com o tecido mamário remanescente. A segurança oncológica da associação das técnicas já está bem estabelecida graças a muitos estudos e dentre eles destacam-se duas meta-análises: Losken e colaboradores (2014) e Kosasih e colaboradores (2020).

A reconstrução mamária, por sua vez, segue o princípio do Replacement (substituição), no qual o tecido mamário removido é substituído por tecidos não mamários (ex. implantes e retalhos miocutâneos). As técnicas de reconstruções mamárias, que surgiram com o objetivo de fechamento de defeitos causados pela mastectomia, como descrito por Igínio Tansini em 1906 com a utilização do Latíssimo do Dorso, evoluíram bastante e hoje neo mamas são reconstruídas, seja com a diversificação e qualidade dos implantes seja com o manuseio refinado dos retalhos, e apresentam resultados extremamente satisfatórios. Atualmente a reconstrução mamária imediata é encorajada e deve ser ofertada, com poucas contra-indicações, e isso graças às evi-

dências científicas que garantem a segurança oncológica, assim como o bem psicossocial e autoestima gerados às pacientes.

Como na Medicina, na Mastologia não poderia ser diferente, e além do surgimento de avanços no tratamento das doenças, situações novas surgem e outras que se acreditava serem do passado ressurgem. A reconstrução com próteses pré-peitoral, que por anos foi realizada e passou a não ser mais empregada, nos dias de hoje retorna como opção em algumas situações. A adenectomia, que é uma mastectomia modificada, será que deverá ser conduzida na adjuvância de forma diferente sob o ponto de vista oncológico, pois há preservação do complexo aréolo-papilar? Os implantes quando expostos não são necessariamente sinônimos de infecção, e desta forma questiona-se a remoção obrigatória dos mesmos, o que se acreditava ser mandatário. As matrizes são novas tecnologias que podem trazer benefícios no cenário da reconstrução mamária, dentre elas a redução da contratatura capsular, mas, como tudo que é novo, precisa ser avaliada com critérios. Em relação à síndrome ASIA, devemos nos preocupar? Trata-se realmente de uma real doença associada a implantes?

Esses são temas atuais e que foram apresentados e discutidos em nossa reunião de consenso.

AS QUESTÕES SELECIONADAS E OS PARTICIPANTES FORAM:

Coordenação: Fábio Bagnoli (mastologista)

Moderação: Karina Lima (mastologista)

1. A reconstrução mamária pré-peitoral é a primeira escolha da reconstrução? **José Francisco Rinaldi (mastologista)**
2. A radioterapia pós-adenectomia deve seguir as mesmas diretrizes da mastectomia convencional? **Ricardo da Costa Pinto (mastologista)**
3. Implante exposto é necessário sempre ser removido? **Ivo Carelli Filho (mastologista)**
4. Matrizes são alternativas para reduzir importantes contraturas capsulares? **Fabrizio Palermo Brenelli (mastologista)**
5. Paciente com suspeita de Síndrome ASIA é necessário remover o implante? **Vilmar Marques de Oliveira (mastologista)**

Fábio Bagnoli

*Tesoureiro Adjunto da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo
Prof. Dr. da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*

Karina Lima

Membro do Núcleo Jovem da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo; Mastologista do Hospital Pérola Byington

BIBLIOGRAFIA:

-Audretsch W, Kolotas C, Rezai M et al. *Oncoplastic surgery in breast conserving therapy and flap supported operability. Presented at the Annual Symposium on Breast Surgery and Body Contouring, Santa Fe, New Mexico, Aug 1993.*

-Audretsch W, Rezai M, Kolotas C et al. *Oncoplastic surgery: target volume reduction (BCT mastopexy), lumpectomy reconstruction (BCT reconstruction), and flap supported operability in breast cancer. Proceedings of the Second European Congress of Senology, Vienna, Austria, Oct 1994; Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1994.*

-Rainsburry RM. *Surgery Insight: oncoplastic breast-conserving reconstruction – indications, benefits, choices and outcomes. Nat Clin Pract Oncol. 2007 Nov; 4(11):657-64.*

-Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. *A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. Ann Plast Surg. 2014 Feb;72(2):145-9.*

-Kosasih S, Tayeh S, Mokbel K, Kasem A. *Is oncoplastic breast conserving surgery oncologically safe? A metaanalysis of 18,103 patients. Am J Surg. 2020 Aug;220(2):385-392.*

-Tansini I. *Gazetta Medica Italiana 1906; 57:141. / Maxwell GP. Plast Reconstr Surg 65:686-692,1980.*

-NCCN 2021 - <https://www.nccn.org>

RECONSTRUÇÃO PRÉ-PEITORAL É A PRIMEIRA ESCOLHA DA RECONSTRUÇÃO?

José Francisco Rinaldi

Avanços oncológicos e reconstrutivos nas pacientes com câncer de mama levaram a melhores resultados e diminuição da morbidade das pacientes.

Métodos tradicionais para reconstruções mamária com implantes têm utilizado cobertura muscular total ou parcial destes.

Embora eficaz há mais de 20 anos a colocação do implante para cobertura sob o músculo peitoral maior pode estar associada ao aumento da dor pela secção da sua origem esterno costal, uso de outros grupos musculares como serrátil/reto abdominal, levando a espasmo muscular e deformidades de animação e até hipofunção do ombro/braço ipsilateral a médio e longo prazo.

A reconstrução mamária pré-peitoral ganhou popularidade na comunidade de cirurgia plástica reconstrutiva e resultados a longo prazo tornaram-se disponíveis e começaram a serem avaliados. Inovações técnicas reconstrutivas apresentam crescentes evidências pelos relatos das pacientes e com tendências a mudanças dos padrões, deste modo observamos reversão da técnica sub para pré-peitoral na publicações dos últimos 4-5 anos.

Desenvolvimento de novos implantes, telas/ADMs (matrizes dérmicas acelulares) biologicamente desenhada de tecido humano, bovino, porcino, com remoção de antígenos celulares e menos reações imunológicas, mantem a matriz estrutural promovendo angiogênese e regeneração. Assim a reconstrução pré-peitoral reduziu complicações pós operatórias e melhorou os resultados cosméticos.

Visto esta tendência nós fizemos um levantamento das publicações mais importantes destes últimos anos para tentar dar um caminho a seguir aos nossos associados.

A técnica cirúrgica é simples, depende da habilidade do cirurgião em atuar na fáscia ligamentar superficialis da mama, menos sangramento e manutenção do plexo vascular subdérmico ofertando melhor perfusão ao retalho.

Outro fator importante é selecionarmos bem as pacientes candi-

datas a reconstrução pré-peitoral. Salibian e cols, em sua publicação de revisão, 2019, coloca bem sobre as estratégias e considerações na seleção destas pacientes, tanto no pré-operatório considerando quatro tópicos importantes como comorbidades, considerações oncológicas, técnica reconstrutiva e preferencias da paciente; quanto no intra operatório sendo o fator mais crítico no sucesso da reconstrução pré-peitoral a qualidade dos retalhos de mastectomia. A avaliação intra-operatória minuciosa da perfusão dando viabilidade ao retalho da mastectomia, determinará se a reconstrução pré-peitoral imediata é possível ou outras alternativas, como técnicas sub muscular ou pré-peitorais tardias e até mesmos retalhos de vizinhança, devem ser considerados. Discutir esses fatores com os pacientes previamente é muito importante, este plano coordenado com o paciente e o cirurgião oncológico maximizará o sucesso na reconstrução baseada em implante sub muscular e ou pré-peitoral.

Na avaliação pré operatória, dois métodos de imagens são fundamentais para ajudar na seleção da técnica pré-peitoral. Rancati e cols em 2017 salientaram bem a mamografia digital na classificação da cobertura do tecido mamário pelo tecido celular subcutâneo (TCSC), o tipo 2 e 3 mais adequados com espessura acima de 1cm. A ressonância magnética é outro método onde podemos rolar no contorno de toda mama, quantificar a uniformidade do TCSC e glândula e precisar o tumor quanto pele e gradeado costal. A gordura aparece brilhante (alta intensidade de sinal) nas imagens ponderadas em T1 e relativamente escura (baixa intensidade de sinal) nas imagens ponderadas em T2.

Quanto às telas usada para cobertura é fundamental que tenham propriedades como resposta mínima de inflamação, integração rápida, maleabilidade fácil, alta resistência e custo-efetividade.

Entretanto em uma revisão recente de resultados incluindo 58 publicações com mais de 3000 pacientes com ou sem tela, concluem que os dados são limitados para entender os benefícios da tela cirúrgica na reconstrução pré-peitoral. Estudos de nível I com um grupo controle apropriado são necessários para entender melhor o papel específico da tela para esses procedimentos. Os dados existentes são inconclusivos, mas sugerem que a reconstrução mamária pré-peitoral pode ser realizada com segurança sem tela cirúrgica.

A seleção do implante é muito importante na reconstrução pré-peitoral e está diretamente relacionado se redondos ou anatômicos e coesividade do gel, coeso refere-se a um gel de quarta geração e gel altamente coeso refere-se a um gel de quinta geração, diferente planejamento quando colocamos sub musculares, a causa da cobertura.

As medidas do tórax e mama orientam a seleção do implante como largura base, distância mamilo-sulco inframamário, distância intermamária, distância fúrcula ao mamilo. Allen Gabriel nesta revisão em

2019, mostra por algoritmo sobre esta seleção implante e relaciona se tecido é fino ou grosso quanto à cobertura do TCSC. Outro estudo recente usando implantes de poliuretano quantifica a boa satisfação das pacientes na reconstrução direta pré-peitoral.

As indicações e contraindicações estão bem estabelecidos em duas publicações de alta magnitude como a revisão do coreano Kim SE e da junta para consenso do Reino Unido, Europa e Estados Unidos publicados em 2019 com critérios de seleção bem determinados. Indicando a pré-peitoral nas reconstruções mamária imediatas ou atrasada após terapia neoadjuvante, tardia, cirurgia redutora de risco, cirurgia de revisão quando presente animação, contratura capsular ou deformidade mamária e também por problemas musculares associados à reconstrução do implante sub muscular.

Os critérios ficam bem estabelecidos quando orientado em quatro etapas; paciente, mama, tumor e intraoperatório e considerando pacientes em; apropriadas, pode ser oferecido e contraindicada.

Muitas das vezes o planejamento pode ser mudado pelas condições intraoperatória do retalho. Esta avaliação esta subordinada a habilidade do cirurgião oncoplastico diretamente avaliando a microcirculação plexo subdérmico por iluminação incidental em campo escuro, ou com injeção de indocianina verde ativada por espectroscopia de emissão raio infravermelho proximo, Spy.

A radioterapia em estudo comparativo na reconstrução sub muscular está diretamente relacionada a contratura capsular três vezes mais que na pré-peitoral, mais bem tolerada com menos efeitos adversos a curto prazo. Precisamos de estudos mais controlados a longo prazo para melhores conclusões sobre estes efeitos. Importante relatar a técnica para o radioterapeuta, quando necessário radioterapia, fazer uma bom planejamento.

Com vários estudos de revisão da literatura e metanálises nestes últimos 4-5 anos se pode concluir que com a reintrodução desta técnica, novas tecnologias da bioengenharia dos implantes e telas, mostra uma redução da contratura, deformidade de animação, e que é factível em pacientes apropriadas.

A literatura atual nos leva a em pensar e repensar se adotamos a técnica pré-peitoral como primeira escolha. Estudos bem desenhados nos fornecerão melhores conclusões como o estudo do Reino Unido, "The Pre-BRA" (20) em fase de recrutamento. É um estudo de coorte prospectivo multicêntrico de viabilidade da técnica pré-peitoral, formatado nos mínimos detalhes com objetivando ser um ensaio clínico randomizado, estabilidade (uniformização do aprendizado) poderá nos fornecer dados futuros para conclusão.

Enfim, as metanálises corroboram a literatura atual, com perfil de segurança favorável com ênfase na seleção das pacientes, vascularização

retalho e ser uma reconstrução poupadora de músculos. Técnica simples, poupa músculos (funcional), reduz tempo, resultados superiores (estético e de deformidade), mas depende algumas vezes da disponibilidade de telas/ADMs/implantes!

Por este motivo que a seleção e informação adequada a paciente, de ser um procedimento novo, novas tecnologias, possibilidades de onduações, risco de linfoma anaplásico, boa seleção implantes, conhecimento e habilidade do cirurgião oncoplástico pré/intra operatório e comunicação se necessário ao radioterapeuta são pontos importantes, e no meu racional ainda não devemos optar como primeira escolha a reconstrução pré peitoral, estamos momento de transição onde o custo benefício ainda é alto e a curva de aprendizagem é ascendente.

Reconstrução pré-peitoral é a primeira escolha da reconstrução?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

78,4% NÃO | 21,6% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 72,2% NÃO | 27,8% SIM

José Francisco Rinaldi

Mastologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

-Hammond DC et al; Use of skin-sparing reduction pattern to create a combination skin-muscle flap pocket in immediate breast reconstruction. *Plastic Reconstr Surg.* 2002 Jul; 110: 206-11

-Louw RPT, Nahabedian M; Prepectoral Breast Reconstruction. *Review > Plastic Reconstr Surg.* 2017 Nov;140: 51s-59s

-Panchal H, Matros E; Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plastic Reconstr Surg.* 2017 Nov; 140: 7s-13s

-Salsberg CA 2006; Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). *Ann Plast Surg.* 2006 Jul; 57: 1-5

-Kim SE; Prepectoral Breast Reconstruption. *Review > Yeungnam Univ J Med.*

2019 Sep;36: 201-207

- Louw R, Nahabedian M; Review > *Advances in Breast Reconstruction: Prepectoral Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2017 Nov; 140: 55*
- Salibian A et al; *Strategies and considerations in selectin between subpectoral and prepectoral breast reconstruction. Gland Surg. 2019 feb;8:11-18*
- Rancati A et al; *Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017;5: e1369*
- DeLong MR et al; *Review of Outcomes in Prepectoral Prosthetic Breast Reconstruction with and without Surgical Mesh Assistance. Plast Reconstr Surg. 2021 Feb 1;147(2):305-315*
- Allen Gabriel, G Patrick Maxwell; *Implant selection in the setting of prepectoral breast reconstruction. Review > Gland Surg 2019 Feb;8 36-42*
- Salgarello M et al; *Direct to Implant Breast Reconstruction With Prepectoral Micropolyurethane Foam-Coated Implant: Analysis of Patient Satisfaction. Clin Breast Cancer. 2021 Jan 23;S1526-8209*
- Kim SE; *Prepectoral breast reconstruction. Review > Yeungnam Univ J Med. 2019 Sep;36(3):201-207*
- Raghavan Vidya et al; *Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons. Ecancermedicalscience 2019 May 7;13:927.*
- Jordan A Bilezikian et al; *The Broad Application of Prepectoral D-to-I with ADM Drape and Fluorecent Imagin in Community Setting. Plast Reconstr Surg 2020 Feb; 145: 290-300*
- Catherine J Sinnott et al; *Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(10):2899-2908*
- Steven Sigalove; *Prepectoral breast reconstruction and radiotherapy-a closer look. Gland Surg. 2019 Feb;8(1):67-74.*
- Catherine J Sinnott et al; *The Impact of Premastectomy Versus Postmastectomy Radiation Therapy on Outcomes in Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction. Ann Plast Surg. 2021 Mar 18; Online ahead of print*
- Abhishek Chatterjee et al; *Early assessment of post-surgical outcomes with pre-pectoral breast reconstruction: A literature review and meta-analysis. Review J Surg Oncol. 2018 May;117(6):1119-113*
- Roberto Cuomo; *Submuscular and Pre-Pectoral ADM Assisted Immediate Breast Reconstruction: A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2020 May 26;56(6):256-20.*
- Kate Louise Harvey et al; *The Pre-BRA (pre-pectoral Breast Reconstruction Evaluation) feasibility study: protocol for a mixed-methods IDEAL 2a/2b prospective cohort study to determine the safety and effectiveness of prepectoral implant-based breast reconstruction. BMJ Open. 2020 Jan 26;10(1):e033641*

A RADIOTERAPIA PÓS-ADENOMASTECTOMIA DEVE SEGUIR AS MESMAS DIRETRIZES DA MASTECTOMIA CONVENCIONAL?

Ricardo da Costa Pinto

INTRODUÇÃO

A mastectomia ainda é responsável por 1/4 do tratamento cirúrgico do câncer de mama . As principais indicações são : tamanho tumoral , proporção entre o tamanho do tumor e tamanho da mama , multicentricidade ou recorrência local após tratamento conservador .

Uma vez indicado a mastectomia como opção cirúrgica , devemos avaliar que tipo de mastectomia poderemos realizar , hoje temos a disposição a mastectomia convencional , a mastectomia poupadora de pele (MPP) e a mastectomia poupadora de pele e mamilo ou adenomastectomia (ADM) .

Em certas ocasiões haverá o questionamento sobre a necessidade ou não de se indicar o tratamento radioterápico adjuvante .Neste capítulo tentaremos trazer a resposta baseada nas evidências científicas disponíveis mais atuais .

REVISÃO

As mastectomias não convencionais foram descritas há quase 60 anos , a adenomastectomia (ADM) primeiro , para tratamento de tumores benignos e a mastectomia poupadora de pele (MPP) descrita em 1991 , ambas com o objetivo de proporcionar a manutenção do envelope cutâneo e com isso melhorar o resultado estético para as diversas formas de reconstrução pós mastectomias (prótese definitiva , expansor tecidual ou retalhos miocutâneos desepidermizados) .

Em 2017 , o grupo do Instituto Europeu de Oncologia (IEO) , publicou uma metanálise avaliando as taxas de recorrência na MPP e ADM , às quais foram semelhantes à mastectomia convencional¹.As taxas de recorrência no complexo aréolo-mamilar (CAP) também foram avaliadas e ficaram ao redor de 0 a 3,7%.A ADM tem altas taxas de satisfação pessoal

e efeitos psicológicos positivos, nesta metanálise as principais indicações para a mastectomia foram : cirurgia redutora de risco , carcinoma in situ e invasor , após quimioterapia neoadjuvante e após falha no tratamento conservador .

O grupo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nova Iorque também publicou uma revisão institucional em 2009, avaliando a segurança de se realizar mastectomia não convencional .Foram realizadas 42 ADM , no período de 2002 a 2005 , onde somente 2% dos pacientes tinham câncer (7 pacientes) , representava naquela época a 1 % das mastectomias do serviço , tiveram um follow-up de 10 meses , apresentando uma recorrência de 1,4% em áreas próximas do tumor prévio e não no CAP .

Vale a pena ressaltar trabalho nacional do grupo da Unicamp publicado em 2005 , que qualquer tipo de mastectomia pode deixar tecido mamário residual no subcutâneo , quando a espessura do retalho da mastectomia for > 5 mm , células tumorais são identificadas em 9,5% dos casos , portanto devemos nos atentar para não deixarmos retalhos espessos em detrimento da busca de um excelente resultado estético , pecando no tratamento oncológico ideal .

Ainda para finalizar a análise sobre a segurança das mastectomias não convencionais , temos a publicação em 2017 de uma avaliação prospectiva multicêntrica da Sociedade Americana de Cirurgiões da Mama (ASBS)⁴ , onde incluía 70 instituições avaliando por 10 anos 2000 pacientes .Em 6 anos e 2 meses realizaram 1935 ADM , com um follow-up médio de 74 meses , onde encontraram 1,4% de recorrência , nenhuma no CAP .

Com esses e vários outros estudos temos nos dias de hoje a segurança em se indicar as mastectomias não convencionais , com ou sem a preservação do CAP. Porém há um questionamento quanto à necessidade ou não de se realizar a radioterapia adjuvante , quais as diretrizes atuais ?

Como as mastectomias não convencionais têm sido amplamente indicadas , para casos como tumores maiores , tumores multicêntricos , axila positiva , pacientes de alto risco e subtipos de maior agressividade , há de se imaginar que tenhamos maiores indicações da radioterapia complementar .

O uso da radioterapia associada às mastectomias não convencionais iniciou-se em Milão com o grupo do IEO liderado por Petit et al, pois já tinham a experiência de quase 2000 casos de radioterapia intra-operatória (IORT) em cirurgias conservadoras .Publicado em 2006 , avaliou 102 pacientes entre 2002 a 2003 que recebiam 16Gy (feixe de elétrons) retroareolar com a proteção torácica com um disco de chumbo , equivalente a 45 Gy da dose fracionada .Índice de satisfação das pacientes de 97,6%

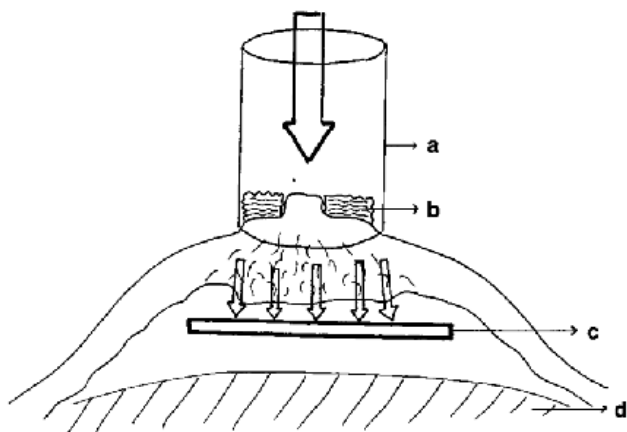


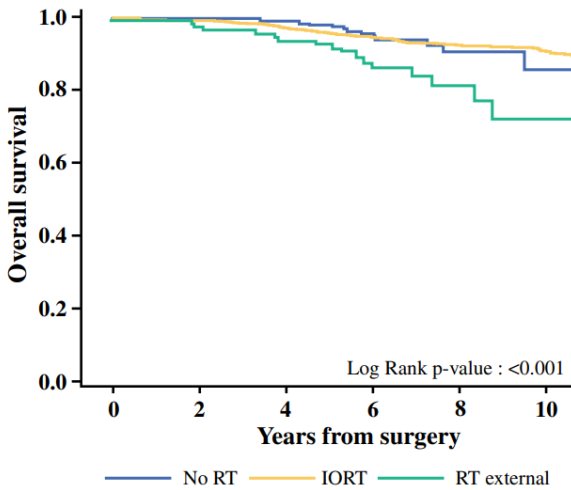
Figure 3 - a) The sterile collimator of the LINAC. b) The gauze over the areola allows a more homogeneous distribution of the dose to the nipple and the areola. c) Protective lead and aluminum disks. d) Pectoralis major muscle.

Após 3 anos ,em 2009 , o mesmo grupo avaliou no período de 2002 a 2007 , já com 579 pacientes , realizando a mesma técnica e dose de radiação , um follow-up de 19 meses , com uma taxa de recidiva 0,9% ao ano , taxa essa semelhante a mastectomia convencional .

Ainda em 2009 , também publicaram dados do período entre 2002 e 2007 com 800 pacientes que receberam IORT e 201 que receberam radioterapia adjuvante convencional , sem diferença nos resultados com follow-up de 20 meses , apresentando recorrência de 1,4% em áreas próximas do tumor prévio , mas não na região do CAP .E ainda avaliaram que os riscos da recorrência estavam entre tumor de alto grau , Her2 superexpresso e luminal B .

Também foram feitos alguns estudos para avaliar as complicações decorrentes da radioterapia .A Mayo clinic publicou em 2019 avaliação de 1300 ADM realizadas no período entre 2003 a 2011, onde 555 eram pacientes com câncer e avaliou-se em 30 dias as taxas de complicações de 10 a 12 % , e as falhas da reconstrução em 01 ano , onde 21% com radioterapia e 13,5 % sem radioterapia .

E mais recentemente , em 2018 o IEO voltou a publicar mais um estudo avaliando 1989 pacientes que realizaram ADM entre 2003 a 2011 , com um follow-up de 94 meses .Realizaram IORT com 16 Gy 1342 pacientes e 450 pacientes sem radioterapia .A recorrência no CAP foi de 4,8% oncológicamente segura e 5,3 % de recorrência local , semelhante a mastectomia convencional .Houve 3,3% de necrose do mamilo . O serviço abandonou o uso da IORT em 2011.



A maioria dos estudos sobre realizar a radioterapia adjuvante nas mastectomias não convencionais não tem detalhes da indicação, nem das técnicas empregadas. Uma revisão alemã de 2015, avaliou 32 estudos onde se avaliou controle locorregional, recorrência no CAP, segurança e resultado estético. 15 estudos sem citação de radioterapia, 10 estudos com citação radioterapia, porém sem detalhes e 07 estudos com citações das indicações de radioterapia. Burdige et al aplicaram 50 Gy para tumores maiores que 5 cm e ou 4 ou mais linfonodos comprometidos. Moyer et al aplicou radioterapia para margens <1 mm.

Table 1 Studies reported the use of radiation therapy (RT) in NSM

Author, year	Stages & RT	LLR recurrence (%)	NAC recurrence (%)	NAC necrosis (%)
Gerber <i>et al.</i> , 2003	0-IIb, RT 27%	NA	11.7	NA
Benediktsson <i>et al.</i> , 2008	0-III, RT 21.8%	8.5 with RT	NA	NA
Petit <i>et al.</i> , 2009	DCIS, T1-T4, N0-N1 80% IORT, 20% RT delayed	1.4	0	9.0
Sakamoto <i>et al.</i> , 2010	0-IIIa, 15% N+, RT 30%	0	0	10
Harness <i>et al.</i> , 2011	0-IV, RT 27.5% (locoregional)	0	0	5
Moyer <i>et al.</i> , 2012	0-III, RT 11.5% (close margin)	NA	NA	37.5 (partial)
Shi <i>et al.</i> , 2012	I-III, RT optional	5.7	2.8	5.7
Warren Peled <i>et al.</i> , 2012	0-IV, RT 26.7%	2.4	1.5	1.5
Rulli <i>et al.</i> , 2013	DCIS, T1-T2, 0-3N+, RT 16.6%	3.3	3.3	0
Burdige <i>et al.</i> , 2013	IIB-III, RT 100% >5 cm/N+	10.3	0	NA
Fortunato <i>et al.</i> , 2013	DCIS, I-III, RT 19%	0.8	0	4.3
Sbitany <i>et al.</i> , 2014	I-III, RT 19% (before or after)	NA	NA	4
Reish <i>et al.</i> , 2015	I-III, RT 13%	NA	NA	10

NSM, nipple-sparing mastectomy; RT, radiation therapy; LLR, loco regional rate of recurrence; NAC, nipple-areola complex; DCIS, ductal carcinoma in situ; IORT, intra operative radiation therapy.

Porém mesmo com estas disparidades na indicação ou não da radioterapia e a também na técnica utilizada , sua utilização segue um caminho sem volta .

No ano passado tivemos mais uma publicação do MSKCC avaliando os casos institucionais entre 2003 a 2016 .Realizaram 467 ADM terapêuticas , onde somente 37 (7,9%) receberam radioterapia adjuvante.

A indicação da radioterapia é pelo estadiamento , independente da preservação do CAP .O uso da ADM para carcinoma invasor dobrou desde 2011 , enquanto as taxas de complicações pós-operatórias permaneceram baixas .

DISCUSSÃO

Portanto , com o aumento progressivo das mastectomias não convencionais ADM e MPP, teremos que ter condutas de adjuvância muito bem embasadas e diretrizes bem claras para não prejudicar a evolução do tratamento de nossas pacientes.

Até pouco tempo atrás tínhamos como indicação de radioterapia pós mastectomia os seguintes itens: tumores maiores que 5 cm, 4 ou mais linfonodos comprometidos, infiltração de pele e margens comprometidas. Porém em 2014 foi publicado uma revisão no Lancet realizada entre 1964 e 1986, do EBCTCG que avaliou 10 anos para recidiva e 20 anos para mortalidade. Onde a radioterapia realizada nas pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos reduziu a recorrência e a mortalidade por câncer de mama nas pacientes que se submeteram a mastectomia.

Em 2011 Petit et al, recomendaram como preditores de risco para se indicar radioterapia adjuvante na ADM os seguintes itens: no carcinoma invasor linfonodo positivo , alto grau tumoral e Her2 superexpresso e no carcinoma in situ, idade menor que 45 anos, receptor hormonal negativo, alto grau nuclear.

O painel de experts da sociedade Alemã de radioterapia em 2019 também sugeriu algumas recomendações: Alto risco em estágio inicial, idade < 40 anos , tumor maior que 3 a 5 cm , triplo negativo , Her2 superexpresso, tumores multicêntricos, linfonodo positivo de 1 a 3, invasão de pele. Invasão de musculatura e margens comprometidas. Quando o risco de recorrência for maior ou igual a 10% em 10 anos, se justifica o risco da radioterapia.

Marta et al conduziu uma pesquisa internacional com 550 médicos ,em 2018. Eram 298 radio oncologistas e 252 mastologistas, 42 % da América do Sul, 30 % América do Norte e 26% da Europa .ADM e MPP foram realizadas em 15% dos novos tratamentos. E estes chegaram a dez recomendações para se indicar a radioterapia após às mastectomias não convencionais:

1. Comprometimento linfonodal (1 a 3 ?)
2. Invasão angiolinfática
3. Alto grau histológico
4. Triplo negativo
5. Idade <40 anos
6. Margens comprometidas
7. Tamanho tumoral >5,0 cm
8. Extensão extracapsular
9. Tumores multicêntricos
10. Estado menopausal

Devido a ausência de estudos prospectivos e randomizados , onde deveríamos avaliar resultados cosméticos a médio e longo prazo , técnicas de reconstrução , recidiva local e suas complicações .

Temos somente estudos com limitados números de pacientes , indicações não tão claras da radioterapia e poucas descrições sobre as técnicas de radioterapia utilizadas .

E ainda cabe refletir nos dias atuais se com a melhoria do tratamento sistêmico seria necessário manter a indicação do tratamento radioterápico convencional para estas pacientes .

CONCLUSÃO

A radioterapia pós-adenomastectomia deve seguir as mesmas diretrizes da mastectomia convencional ?

Sim ! Ainda não temos dados que suportem a mudança destas diretrizes .

A radioterapia pós-adenomastectomia deve seguir as mesmas diretrizes da mastectomia convencional ?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

78,4% SIM | 21,6% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 70% SIM | 30% NÃO

Ricardo da Costa Pinto

Responsável do setor de cirurgia reparadora da mama da disciplina de Mastologia da Unifesp-EPM

BIBLIOGRAFIA:

- Breast 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84. doi:10.1016/j.breast.2017.06.034. Epub 2017 Jun 30.
- Breast J. 2009 Jul-Aug;15(4):440-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00758.x. Epub 2009 May 22. PMID: 19496781.
- Ann Surg Oncol 2005 Dec;12(12):1037-44. doi: 10.1245/ASO.2005.11.027. Epub 2005 Oct 26.
- Gland Surg. 2018 Jun;7(3):247-257. doi: 10.21037/gs.2017.09.10.
- Breast Cancer Res Treat. 2006 Mar;96(1):47-51. doi: 10.1007/s10549-005-9033-7. Epub 2005 Oct 27.
- Breast Cancer Res Treat. 2009 Mar;114(1):97-101. doi:10.1007/s10549-008-9968-6. Epub 2008 Mar 22. PMID: 18360773.
- Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(2):333-8. doi: 10.1007/s10549-008-0304-y. Epub 2009 Jan 17.
- Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3115-3123. doi:10.1245/s10434-019-07560-z. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342370.
- Ann Surg Oncol. 2018 Dec;25(13):3849-3857. doi: 10.1245/s10434-018-6759-0. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30225833.
- Oncol Lett. 2015 Jun;9(6):2435-2441. doi: 10.3892/ol.2015.3084. Epub 2015 Mar 27.
- Ann Surg Oncol. 2020 Feb;27(2):344-351. doi: 10.1245/s10434-019-07948-x. Epub 2019 Dec 10.
- Gland Surg. 2016 Feb;5(1):63-8. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.11.01.
- Nat Rev Clin Oncol. 2011 Oct 25;8(12):742-7. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.159.
- Strahlenther Onkol. 2019 Nov;195(11):949-963. doi: 10.1007/s00066-019-01507-9. Epub 2019 Aug 26.
- Ecancermedicalscience. 2018 May 11;12:834. doi: 10.3332/ecancer.2018.834. eCollection 2018.

IMPLANTE EXPOSTO É NECESSÁRIO SEMPRE SER REMOVIDO?

*Ivo Carelli Filho, Bruno Carvalho Carelli,
Marina Polydoro e Bruna Albaladejo*

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O câncer de mama é a neoplasia maligna responsável pela maior causa de mortalidade por câncer, entre as mulheres brasileiras. Apesar de todos os esforços para o diagnóstico precoce, ainda é alto o número de mulheres submetidas à mastectomia. A frequência da reconstrução mamária pós-mastectomia está aumentando, devido aos seus benefícios para a imagem corporal, autoestima e qualidade de vida. A reconstrução com implantes de silicone continua a ser a forma mais comum de cirurgia reparadora em mastectomias, ocorrendo entre 80% e 90% em alguns países. Os implantes mamários representam uma indústria multimilionária devido à grande proporção de procedimentos estéticos e reparadores atualmente realizados por cirurgiões em todo o mundo. Estima-se que, a cada ano, pelo menos 1,5 milhão de implantes sejam utilizados para fins estéticos e reconstrutivos. Das várias opções de reconstrução mamária, a reconstrução baseada em implante é uma técnica relativamente simples e tem um tempo de operação mais curto do que a reconstrução com tecido autólogo. A reconstrução baseada em implantes também tem várias outras vantagens, incluindo a ausência de morbidade do local do doador, recuperação rápida da paciente e menor internação hospitalar. Diante desses benefícios, o uso da reconstrução mamária à base de implantes tem aumentado nos últimos anos.

No entanto, esse tipo de abordagem não está livre de eventos adversos como necrose cutânea, exposição do implante e infecção. A exposição do implante é uma situação que leva a uma emergência cirúrgica devido ao risco de perda da reconstrução. Pacientes que experimentam exposição do implante normalmente requerem remoção de implantes, seguidos de reconstrução retardada, que pode ser desafiadora devido à presença de efeitos de radioterapia. Embora seja uma situação bastante comum, há poucas evidências de que os procedimentos de resgate são seguros e devem ser realizados. Foi realizada pesquisa com três palavras-

-chaves: exposição do implante, implante infectado e recuperação do implante.

FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Vários são os fatores responsáveis pela exposição dos implantes como: rápida expansão, retalho fino com necrose, infecção, seromas, deiscência de suturas, hiperatividade, sutiãs muito apertados e atualmente a tendência em casos selecionados de reconstrução pré-peitoral.

REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura sobre esse tema não é muito farta pois é melhor publicar estudos sobre resultados positivos e bem-sucedidos do que insucessos. Em 2004, o Dr. Scott L Spear publica nosso primeiro estudo: o implante mamário infectado ou exposto: estratégias de manejo e tratamento. Relata poucas informações publicadas sobre o manejo eficaz dessas situações. As recomendações conservadoras incluem antibioticoterapia e remoção do implante até a resolução da infecção ou até a cicatrização da ferida. Uma revisão retrospectiva identificou pacientes com infecção periprotética ou exposição ao dispositivo ameaçado ou real tratada pelo autor sênior. Vinte e quatro pacientes abrangendo 26 próteses afetadas estavam disponíveis para revisão e foram classificados em sete grupos com base na apresentação inicial da seguinte forma: grupo 1, infecção leve ($n = 8$); grupo 2, infecção grave ($n = 4$); grupo 3, exposição ameaçada sem infecção ($n = 3$); grupo 4, exposição ameaçada com infecção leve ($n = 3$); grupo 5, exposição ameaçada com infecção grave ($n = 1$); grupo 6, exposição real sem infecção clínica ($n = 5$); e grupo 7, exposição real com infecção ($n = 2$). Para salvar a prótese nesses pacientes, várias estratégias de tratamento foram utilizadas. Todos os pacientes com suspeita de infecção ou exposição ao dispositivo iniciaram imediatamente a antibioticoterapia apropriada (antibióticos orais para infecções leves e antibióticos parenterais para infecções graves). Os métodos de resgate incluíram um ou mais dos seguintes: antibioticoterapia, desbridamento, curetagem, lavagem de pulso, capsulectomia, troca de dispositivo, fechamento primário e/ou cobertura de retalho. Vinte (76,9%) dos 26 implantes ameaçados com infecção ou exposição à prótese real ou ameaçada foram resgatados após intervenção agressiva. A presença de infecção grave afetou adversamente a taxa de resgate nesta série. Existe uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes sem infecção ou apenas com infecção leve (grupos 1, 3, 4 e 6); o resgate bem-sucedido foi obtido em 18 (94,7%) dos 19 pacientes, enquanto apenas dois dos sete desses implantes com infecção grave (grupos 2, 5 e 7) foram resgatados ($p = 0,0017$). Dez (90,9%) dos 11 dispositivos com exposição real ou ameaçada

da, não complicada por infecção grave (grupos 3, 4 e 6), foram resgatados. Várias estratégias de tratamento foram desenvolvidas para infecção periprotética e para exposição real ou ameaçada do implante. Os pacientes com infecção receberam antibióticos orais ou intravenosos; aqueles que responderam completamente não necessitaram de tratamento adicional. Para infecção leve persistente ou exposição real ou ameaçada, a intervenção cirúrgica foi necessária, incluindo algumas ou todas as seguintes etapas: remoção do implante, curetagem de bolsa, capsulectomia parcial ou total, desbridamento, mudança de local, colocação de um novo implante e/ou retalho cobertura; o cardápio de opções variava com as circunstâncias precisas. Nenhum resgate imediato foi tentado em cinco casos, devido a infecção grave, infecção sem resposta com purulência grosseira, tecidos marginais ou falta de opções para cobertura de tecido saudável. Com base na experiência dos autores, as tentativas de resgate para infecção periprotética e exposição da prótese podem ser bem-sucedidas, exceto em casos de infecção excessiva ou cobertura deficiente de tecidos moles. Embora uma tentativa de resgate de implante possa ser oferecida a um paciente.

Em 2010, o próprio autor Scott L Spear publica novo artigo com ampliação de sua casuística com o tema: manejo da prótese de mama infectada ou exposta: a experiência de 15 anos de um único cirurgião com 69 pacientes.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo com base na experiência de um único cirurgião plástico entre 1993 e 2008. Pacientes com dispositivos mamários infectados e/ou expostos foram classificados em um de sete grupos e as taxas de resgate foram calculadas. Os dados demográficos dos pacientes e os patógenos da cultura da ferida foram analisados como possíveis fatores de risco para perda do dispositivo e infecção/exposição recorrente.

RESULTADOS: Ao longo de um período de 15 anos, o autor sênior tratou 69 pacientes com 87 eventos de infecção e/ou exposição de dispositivos mamários. A taxa geral de resgate foi de 64,4%. A falha no resgate do dispositivo foi significativamente associada à presença de patógenos atípicos, como bastonetes gram-negativos, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Candida parapsilosis*. A infecção recorrente do dispositivo e/ou exposição foi significativamente associada a uma história de radioterapia ou à presença de *S. aureus* na cultura da ferida.

CONCLUSÕES: O resgate da prótese mamária infectada e/ou exposta continua sendo uma opção desafiadora, mas viável para um subgrupo de pacientes. As contraindicações relativas incluem patógenos atípicos em cultura de feridas, como bastonetes gram-negativos, *S. aureus* resistente à metilina e *C. parapsilosis*. Pacientes com infecção anterior

do dispositivo e/ou exposição e histórico de radioterapia ou *S. aureus* na cultura da ferida devem ser monitorados de perto quanto a sinais de recorrência e tratados com cautela no contexto de cirurgia eletiva da mama.

Em 2013, a Dra. Melanie D Prince publica: “Resgate de prótese em pacientes com reconstrução mamária com infecção periprotética e exposição”

INTRODUÇÃO: A reconstrução da prótese mamária continua a ser a forma mais comum de reconstrução mamária, e a infecção e a exposição continuam sendo as principais preocupações para pacientes e cirurgiões.

MÉTODOS: Foi realizada uma revisão retrospectiva dos pacientes submetidos à tentativa de salvamento do implante entre 2002 e 2008 por um único cirurgião de acordo com um único protocolo. Os dados analisados incluem dados demográficos detalhados dos pacientes, descobertas clínicas e laboratoriais e resultados.

RESULTADOS: Foram identificadas 60 pacientes encaminhadas ao centro cirúrgico por infecção e/ou exposição de prótese mamária. Dezesete foram submetidos à remoção da prótese sem tentativa de resgate e 43 pacientes foram submetidos à tentativa de resgate. A tentativa de resgate bem-sucedida ocorreu em 76,7% dos casos, com seguimento médio de 18,4 meses (variação de 1 a 60 meses). *Staphylococcus epidermidis* levou a uma taxa estatisticamente maior de salvamento falhado (25% versus 0%, $p = 0,04$). Dos 33 pacientes que tiveram sucesso no resgate da prótese, dois desenvolveram contratura capsular (6%).

CONCLUSÕES: A intervenção deve ser rápida e agressiva, e deve implementar uma combinação de terapias cirúrgicas e antimicrobianas. Os dados dos resultados dos autores fornecem ferramentas adicionais para a seleção e tratamento de pacientes e oferecem um protocolo de gestão simplificado para pacientes de reconstrução mamária com próteses mamárias infectadas e/ou expostas

Em 2019, outro estudo: “Dilema dos cirurgiões: Tratamento da infecção associada ao implante na paciente de mamoplastia de aumento” (Vasileios Vasilakis et al). A mamoplastia de aumento é o procedimento cirúrgico plástico mais comum realizado nos EUA. O manejo de infecção grave associada ao implante é um desafio e o tratamento tradicional em dois estágios está associado a limitações significativas. O objetivo desta revisão da literatura é fornecer uma análise abrangente de todos os estudos que lidam com o manejo de infecção grave ou exposição a implantes após o aumento cosmético da mama.

MÉTODOS: Os bancos de dados PubMed e Cochrane foram pesquisados até fevereiro de 2018 para estudos sobre o manejo de infecções graves e exposição ameaçada ou real ao implante após mamoplastia de aumento primário. Os termos de pesquisa utilizados foram “implante mamário”, “prótese mamária”, “aumento da mama”, “complicações de aumento da mama”, “implante infectado”, “salvamento de implante” e “exposição ao implante”.

RESULTADOS: Cinco artigos atenderam aos critérios de inclusão. Houve inconsistência na notificação de diversos fatores-chave, como os regimes antibióticos empregados, sensibilidades culturais, tempo do diagnóstico ao tratamento, características do implante, bem como o tratamento preciso da cápsula e da loja. Foram tratados 58 implantes, dos quais 37 (63,8%) foram expostos no cenário da infecção e 21 (36,2%) foram infectados sem exposição.

O tratamento em um estágio foi empregado em 31 implantes e foi bem-sucedido no total. A taxa de contratura capsular com essa abordagem foi de 6,5%. O tratamento não-operatório, somente antibióticos, foi empregado no resgate de 22 implantes, com taxas de sucesso e contratura capsular de 77,3% e 13,6%, respectivamente. No cenário de infecção periprotética grave na ausência de exposição ao implante, o tratamento somente com antibióticos foi bem-sucedido no resgate de 13 dos 14 implantes (92,9%).

CONCLUSÕES: A inconsistência e a escassez dos dados na literatura impedem conclusões definitivas no que diz respeito à conduta ideal do implante ameaçado após a mamoplastia de aumento. Dadas às excelentes taxas de salvamento neste cenário, um papel mais proeminente e a utilização liberal do salvamento de implantes são propostos.

DISCUSSÃO

A exposição do implante pode ser um revés significativo para pacientes submetidas à reconstrução mamária. É considerada uma urgência no pós-operatório imediato ou tardio, pois alguma medida cirúrgica deverá ser realizada, com a finalidade de manter a reconstrução, ou proteger a vida da paciente nos casos de infecções graves. A revisão da literatura não é rica em artigos. Consegui avaliar cinco artigos bem relacionados com o tema. Estudos de série de casos individuais como a do Dr. Scott L Spear, que faz duas publicações, aumentando sua casuística de 2004 para 2010. Mesmo em cirurgia de mastoplastia de aumento, onde são realizadas grande número de cirurgias, o autor somente encontrou cinco artigos para serem analisados. A conduta clássica, mais segura e simples de ser

resolvida, é a remoção do implante, antibioticoterapia direcionada pela cultura e antibiograma e reconstrução tardia. Em poucos dias, a paciente estará com sua infecção ou cicatriz cirúrgica tratadas. No entanto, o resultado estético será de má qualidade, com perda da cirurgia reparadora. Nesse contexto, surgem as experiências individuais, com sucesso no fechamento da ferida, controle da infecção, manutenção do implante, sem o infortúnio da perda da reconstrução. As taxas de sucesso variam entre 60 e 90%. Esses números são atraentes para tentarmos medidas de manutenção do implante e reconstrução. Nos casos de reconstrução com expansores, a remoção do fluido da expansão pode resolver o aumento da pressão que leva à exposição. A menos que essa etiologia subjacente seja corrigida, fechar o defeito muitas vezes resulta em falha porque a pressão não foi aliviada. Incisões que foram irradiadas e depois reabertas são propensas à deiscência devido à função do fibroblasto comprometida. A deiscência incisional de um implante permanente pode ser recuperada se a etiologia for puramente mecânica e não infecciosa, com pontos separados de material não absorvível e técnica adequada. Se o planejamento dimensional e o tamanho do implante forem apropriados e a infecção, o tabagismo e a irritação externa forem eliminados, as tentativas de fechamento podem ser frutíferas. O ADM pode ser usado para reforçar tecidos finos na região da incisão, se necessário. Nos casos de necrose, se a porção afetada da pele necrótica for pequena e o fechamento for possível sem tensão excessiva, pode ser sábio debridar e fechar a incisão. É importante eliminar a pressão interna do volume do expansor, esvaziando parcial ou totalmente e, esperando até que a demarcação completa tenha ocorrido. É preciso ter certeza de que ocorreu uma demarcação completa da área de necrose, ou uma tentativa de fechamento precoce pode resultar em mais perdas e uma recuperação mais difícil. Se uma maior área de perda de pele for observada, uma abordagem mais conservadora pode ser possível se o expansor estiver protegido pela cobertura muscular ou ADM e não houver sinais de infecção. Nos casos em que não houver pele suficiente para fechamento, poderemos tentar o fechamento com retalhos autólogos, desde que não haja infecção grave.

Nos casos onde houver infecção, temos que ficar mais atentos à gravidade do caso. Nos casos leves, somente com hiperemia, bom estado geral, podemos tentar conduta de conservar o implante. Há necessidade de propedêutica mínima com ultrassonografia, hemograma e pcr. Antibioticoterapia empírica pensando em atingir *S. aureus*, deve ser iniciada rapidamente. Nos casos em que a ultrassonografia demonstrar presença de líquido peri prótese, haverá necessidade de puncionar esse líquido e realizar cultura e antibiograma s/n. Nos casos em que esse líquido for francamente purulento, a opção pela retirada do implante com lavagem da loja será mais prudente. Nas infecções graves com risco de septicemia,

a retirada do implante deve ser a regra. Quando possível, solicitar a opinião da (o) infectologista para maior segurança na administração correta dos antibióticos.

Para finalizar, o implante exposto deve ser retirado nos casos de infecção grave com *S. aureus* resistente à meticilina, infecção sem resposta com purulência grosseira e falta de opções para cobertura com tecido saudável. A remoção do implante irá facilitar o tratamento da infecção e cicatrização adequada.

CONCLUSÃO

Implante exposto é necessário sempre ser removido?
Não

**Implante exposto é necessário
sempre ser removido?**

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

78,4% NÃO | 21,6% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 68,9% NÃO | 31.1% SIM

Ivo Carelli Filho

Responsável pelo setor de mastologia Fmabc

Bruno Carvalho Carelli

Mastologista da Faculdade de Medicina do ABC e Nucleo de mastologia do Hospital BP Paulista

Marina Polydoro

Residente de Mastologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Bruna Albaladejo

Residente de Mastologia da Faculdade de Medicina do ABC .

BIBLIOGRAFIA:

- The infected or exposed breast implant: management and treatment strategies.* Scott L Spear 1, Michael A Howard, James H Boehmler, Ivica Ducic, Merv Low, Mark R Abbruzzesse. *Plast Reconstr Surg*, 2004 May;113(6):1634-44.
- Management of the Infected or Exposed Breast Prosthesis: A Single Surgeon's 15-Year Experience with 69 Patients.* Spear, Scott L. M.D.; Seruya, Mitchel M. *Plastic and Reconstructive Surgery: April 2010 - Volume 125 - Issue 4 - p 1074-1084*
- Long-term reconstruction results after breast reconstruction with expander implantation with infectious or healing complications.* Anne Warren Peled 1, Allison C Stover , Robert D Foster , Mary H McGrath , E Shelley Hwang. *Ann Plast Surg*. April 2012; 68 (4): 369-73.
- Prosthesis rescue in patients with breast reconstruction with periprosthetic infection and exposure.* Melanie D Prince 1, Jessica S Suber , Melanie L Aya-Ay, Jeffrey D Cone Jr , John N Greene , David J Smith Jr , Paul D Smith. *January 2012; 129 (1): 42-48.*

MATRIZES ACELULARES SÃO ALTERNATIVAS PARA REDUZIR IMPORTANTE CONTRATURA CAPSULAR?

*Fabrcio P. Brenelli, Natalie R. Almeida
e Alicia M. Cardoso*

INTRODUÇÃO

A contratura capsular é a principal causa de reoperações em cirurgias estéticas e reconstrutoras da mama. Estudos “pré-market” de implantes das empresas Mentor® e Allergan® realizados para o FDA (Food and Drug Administration) americano apresentaram taxas de contratura capsular de até 15% em cirurgias de mamoplastia de aumento e de 15 a 30% de contratura capsular grau 3 e 4 de Baker em cirurgias de reconstrução mamária. Em um cálculo rápido, isto representaria aproximadamente 45 mil pacientes ao ano com contratura capsular que demandariam nova cirurgia, gerando impacto econômico importante.

Na cirurgia de reconstrução mamária a contratura capsular está associada a resultados estéticos desfavoráveis desde assimetria e luxação do implante até condições de dor crônica exacerbada que impactam nas atividades diárias das pacientes. O principal fator associado à contratura capsular é a radioterapia, aumentando a chance de sua ocorrência de 2,5 a 7 vezes em relação à mama não irradiada. Em recente metanálise sobre reconstrução com implantes e radioterapia com mais de 1286 pacientes, Ricci et al. demonstraram taxa de contratura capsular grau 3 e 4 de 37,5%. Pacientes submetidas a reconstrução imediata com implantes apresentavam 49,4% de contratura capsular e as pacientes submetidas a reconstrução com expansor seguido de radioterapia e posterior capsulotomia e troca por implante definitivo apresentaram taxa de 24,5% de contratura capsular; o que é considerado alto mesmo após capsulotomia ou capsulectomia.

Desta forma, alternativas são buscadas para minimizar ou tratar estas altas taxas de contratura capsular associada à radioterapia. Tratamentos conservadores como uso de medicamentos com ação anti-inflamatória ou manipulação dos implantes (fisioterapia ou capsulotomia fe-

chada) não demonstraram bons resultados. O tratamento de escolha para contratura capsular é a cirurgia, associando capsulotomia ou capsulectomia (parcial ou total). Entretanto, as taxas de recorrência da contratura são elevadas, além de estarem associadas a taxas não insignificantes de perda da reconstrução em até 25% das vezes em algumas séries. A alternativa mais definitiva é a utilização de retalhos autólogos, pediculados ou não, que acarretam, porém, chances de morbidade em zona doadora além de serem procedimentos mais extensos e com maior tempo de recuperação. É neste cenário que as matrizes dérmicas acelulares começaram a ser utilizadas e apresentam bons resultados, podendo ser também uma alternativa para redução das complicações associadas à radioterapia

MATRIZES DÉRMICAS ACELULARES ADM (ACELLULAR DERMAL MATRIX)

As matrizes acelulares, entre elas as dérmicas, são materiais biológicos extraídos de derme, intestino ou pericárdio, submetidas em laboratório a um processo de descelularização no qual todo conteúdo intracelular é removido, mantendo apenas a membrana extracelular. Esta servirá como um “scaffold” (em inglês) ou molde, para que ocorra uma migração de fibroblastos e miofibroblastos associado à invasão vascular através de neoangiogênese, permitindo a formação de um novo tecido vascularizado e maleável, com características elástica e tênsil semelhantes à do tecido nativo.

Podem ser de origem humana (Aloenxerto) provenientes de cadáveres como as marcas Alloderm®, FlexHD®, Allomax® muito utilizadas nos Estados Unidos e representando a maior parte das publicações, porém com proibição do uso no Brasil e em muitos países da Europa. Também podem ser de origem animal (xenoenxerto) como as marcas Strattice®, Permacol® e Protexa® que são de origem porcina e a Surgimend® de origem bovina, dentre tantas outras.

Inicialmente, as ADMs foram desenvolvidas para correções de hérnias abdominais devido à sua força tênsil e por não gerar reação de granuloma com as alças e órgãos internos. Em 2005 foi utilizada pela primeira vez na mama e, a partir de então, passou a ser popularmente utilizada nas reconstruções imediatas com implantes, principalmente nas publicações americanas. Em 2013 foi publicado um trabalho epidemiológico por Alborno C. et al, mostrando um aumento de 78% nas reconstruções mamárias em todo território norte-americano, com uma mudança de paradigma no tipo de reconstrução, onde o número de reconstruções com implantes aumentou mais de 100%, ultrapassando as reconstruções com retalhos. A conclusão do estudo demonstrou que isto aconteceu devido à associação do uso de ADMs na reconstrução imediata com implantes.

O objetivo inicial das matrizes na reconstrução mamária é gerar uma cobertura para o pólo inferior e/ou lateral do implante junto com o músculo Peitoral Maior, permitindo uma cobertura total do mesmo, evitando complicações como exposição em casos de deiscências e necroses e impedindo a rotação e deslocamento do mesmo, uma vez que estaria fixo à nova bolsa protésica. Tal condição poderia ser obtida com o uso de outras telas absorvíveis ou parcialmente absorvíveis, porém foi observado posteriormente que, além destas características mecânicas das ADMs, ocorre formação de uma nova cápsula mais maleável e vascularizada, diminuindo consideravelmente a incidência de contratura capsular.

MECANISMO DE AÇÃO DA ADM E ASSOCIAÇÃO COM RADIOTERAPIA

Como mencionado anteriormente, a ADM funciona como um molde para uma migração organizada de fibroblastos e miofibroblastos, permitindo uma deposição destes de forma organizada, evitando a deposição caótica e desorganizada que ocorre em tecidos cicatriciais normais, diminuindo a contração ou contratura do mesmo. Além disso, permite a migração de vasos através de neoangiogênese local, formando um tecido vascularizado e, portanto, mais elástico e com menos fibrose, o que reduziria também a contração, ou contratura da cápsula ao redor do implante. A radioterapia provoca estresse inflamatório local liberando fatores de crescimento como o Fator Transformador de Crescimento β -1 (TGF β 1), que estimula a transformação de fibroblastos em miofibroblastos ativos que serão depositados ao redor do implante, aumentando a espessura da cápsula e também sua força contrátil, causando uma contratura capsular de severidade importante em uma parcela dos casos.

A ADM responde de forma diversa à agressão radioterápica quando comparada à cápsula submuscular (subpeitoral) tradicional. Estudos em modelos animais mostram diferenças histológicas significativas em cápsulas periprotésicas quando presente a ADM é utilizada. Em estudo comparativo entre pacientes submetidos à reconstrução com expansor com ou sem ADM seguido ou não de radioterapia, publicado por Moyer H.R. et al, no momento da troca do expansor, biópsias das cápsulas peri-implante foram realizadas. No grupo ADM havia uma quantidade significativamente menor de macrófagos, elastina e α - SMA (Actina de músculo liso) que estão relacionadas a uma maior contratura capsular. Mesmo no grupo com radioterapia, a presença destes elementos foi muito menor. Outro estudo semelhante publicado por Kim IK et al. mostrou quantidade bem menor ou quase nula de miofibroblastos e α - SMA nas cápsulas periprotésicas com ADM, mesmo quando submetidas à radioterapia, quando comparadas às cápsulas submusculares tradicionais, demonstrando o papel da ADM na diminuição destes fatores inflamatórios associados à

contratura capsular.

Acredita-se, portanto, que a ADM, além de promover uma deposição ordenada de fibroblastos e facilitar a neovascularização, também tenha uma ação mecânica impedindo uma migração em massa de miofibroblastos para o implante, formando uma cápsula mais fina e menos contrátil. Além disso, teria também uma ação biológica que diminuiria o processo inflamatório, inibindo a transformação de fibroblastos em miofibroblastos ativos, diminuindo então a contratura capsular.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Vários estudos têm reportado os benefícios do uso da ADM no cenário de radioterapia e redução das taxas de contratura capsular. Entretanto, estes estudos na sua maioria são séries individuais ou institucionais de casos sem coortes comparativas. As melhores evidências sobre o assunto advêm de metanálises que, por sua vez, trazem estudos de baixa qualidade oferecendo, portanto, nível evidências nível 3.

A maior metanálise contendo 6.199 pacientes, publicada por Lee K.T. et al, mostrou que o uso das matrizes acelulares reduzia o risco de contratura capsular severa em 75% das vezes, além de reduzir em 80% a chance de luxação e mal posicionamento de implante na reconstrução, quando comparado à técnica habitual. Apesar de os dados serem significativos do ponto de vista estatístico ($p < 0,00001$; IC 0.15-0.45), apenas dois estudos, dentro de um universo de 23 estudos, apresentavam resultados específicos para este dado. Importante ressaltar que neste estudo, assim como em muitos outros, o uso de ADM esteve associado de forma significativa à maior ocorrência de seroma, infecção, necrose de retalho de mastectomia (provavelmente por viés de seleção), mas não esteve associado a maiores taxas de reoperação e perda da reconstrução.

Outra metanálise, publicada por Hallber H et al, com análise de 51 estudos, demonstrou que o uso de matriz dérmica acelular reduziu em 45% a chance de contratura capsular importante quando comparado às telas sintéticas. Entretanto, seu resultado não foi significativo quando comparado ao não uso de telas. Dois estudos da metanálise foram significativos e apenas um não o foi, o que proporcionou um resultado não positivo, contrastando com metanálise anterior.

Metanálise recente de braço único, que incluiu 2941 casos de reconstrução mamária imediata com implante e ADM mostrou taxa de contratura capsular média de 2,4%, concluindo que a aplicação de ADM pode efetivamente reduzir a incidência de contratura capsular neste cenário. Na análise de subgrupos, observou que as pacientes com IMC < 24 e aquelas submetidas à radioterapia foram mais propensas a esta complicação, entretanto com taxa imensamente menor do que quando comparado aos

estudos com reconstrução subpeitoral e radioterapia, onde estas taxas podem variar de 15 a 70%. No entanto, estudos adicionais com maior nível de evidência ainda são necessários para corroborar estes achados.

Apesar de dispormos de evidências escassas, existe uma impressão entre os cirurgiões, assim como a dos autores deste capítulo, de que a ADM diminui a chance de nova contratura capsular quando utilizada em cirurgia revisional, diminuindo também o número de reoperações. Uma coorte retrospectiva avaliou 108 pacientes com contratura capsular grau 3 e 4 de Baker após cirurgia estética da mama e foram divididos os desfechos após a realização de: capsulotomia simples, capsulectomia anterior, capsulectomia total e utilização de ADM (32 casos dentre 217 cirurgias). O uso da ADM foi eficaz em uma única cirurgia em 95%, ao contrário das outras modalidades que foram eficazes apenas entre 67 e 77% das vezes, demonstrando que este pode ser um cenário cada vez mais promissor para o seu uso.

CONCLUSÃO

A contratura capsular é a principal causa de reoperações em cirurgia de reconstrução mamária com implantes. As contraturas graves, grau 3 e 4 de Baker, são mais frequentes quando a radioterapia é realizada. Apesar de atualmente dispormos apenas de evidências de baixa qualidade, metanálises sobre o assunto mostram que as ADMs diminuem significativamente as taxas de contratura capsular e podem ser indicadas para minimizar este risco, ou ainda, para tratamento de casos graves e recorrentes. Estudos prospectivos e randomizados ainda são necessários para esclarecer este debate.

Matrizes acelulares são alternativas para reduzir importante contratura capsular?

SIM

Matrizes acelulares são alternativas para reduzir importante contratura capsular?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

91,9% SIM | 8,1% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 90% SIM | 10% NÃO

Fabrício P. Brenelli

Prof Dr. Assistente da divisão de oncologia mamária CAISM – UNICAMP; Coordenador do Departamento de Mastologia do Núcleo de Oncologia da Beneficência Portuguesa de São Paulo e IMAMA Campinas

Natalie R. Almeida

Mastologista pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Mestre e Doutoranda em Tocoginecologia na área de Oncologia Mamária pela UNICAMP; Membro da Comissão de Oncoplástica da Sociedade Brasileira de Mastologia (2019-2021); Mastologista do CPMO e do Imama Campinas

Alicia M. Cardoso

Mestranda do Departamento de Tocoginecologia – Divisão de Oncologia mamária CAISM – UNICAMP; Ex residente de Mastologia do CAISM - UNICAMP

BIBLIOGRAFIA:

- Lee KT, Mun GH. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):600-10.
- Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, Samuelsson O, Stadig I, Svanberg T, Hansson E, Lewin R. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018 Jun;52(3):130-147.
- Liu J, Hou J, Li Z, Wang B, Sun J. Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):735-742.
- Hidalgo DA, Weinstein AL. Surgical Treatment for Capsular Contracture: A New Paradigm and Algorithm. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Sep;146(3):516-525.
- Lohmander F, Lagergren J, Roy PG, Johansson H, Brandberg Y, Eriksen C, Frisell J Implant Based Breast Reconstruction With Acellular Dermal Matrix: Safety Data From an Open-label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial in the Setting of Breast Cancer Treatment.. *Ann Surg.* 2019 May;269(5):836-841.

PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME ASIA É NECESSÁRIO REMOVER O IMPLANTE?

Vilmar Marques de Oliveira

INTRODUÇÃO:

A síndrome ASIA, cujo acrônimo significa Síndrome Inflamatória Induzida por Adjuvantes, foi descrita em detalhes por Yehuda Shoenfeld, em 2011. Neste momento ele englobou quatro condições clínicas previamente descritas: Síndrome da guerra do golfo, o fenômeno pós-vacinal, a síndrome da miofascite macrofágica e a siliconose dentro de uma mesma síndrome, descrevendo sua fisiopatogenia e principais manifestações clínicas¹.

Shoenfeld determinou critérios para o diagnóstico dividindo as manifestações clínicas em dois grupos: um com critérios maiores e outro com critérios menores como exposto abaixo:

CRITÉRIOS MAIORES:

1. Exposição a estímulos externos (infecção, vacina, silicone, adjuvante) antes das manifestações clínicas.
2. O aparecimento de manifestações clínicas 'típicas':
 - A. Mialgia, miosite ou fraqueza muscular
 - B. Artralgia e/ou artrite
 - C. Fadiga crônica, sono não revigorante ou distúrbios do sono
 - D. Manifestações neurológicas (especialmente associadas à desmielinização)
 - E. Comprometimento cognitivo, perda de memória
 - F. Pirexia, boca seca
3. A remoção do agente incitante induz melhora
4. Biópsia típica de órgãos envolvidos

Critérios menores:

1. O aparecimento de autoanticorpos ou anticorpos direcionados ao adjuvante
2. Outras manifestações clínicas (com a síndrome do intestino irritável)

3. HLA específico (ou seja, HLA DRB1, HLA DQB1)

4. Evolução de uma doença autoimune (ou seja, MS, SSc)

Quanto à fisiopatogenia ele traz a presença de uma resposta inflamatória tanto humoral quanto celular frente à presença do adjuvante que iria acarretar uma sintomatologia diversa a depender da resposta do hospedeiro. Entretanto, temos que salientar que este tipo de resposta está presente frente à presença de qualquer elemento estranho ao organismo e que, de forma geral, não acarreta sintomatologia por tempo prolongado.

Outro fator que deve ser levado em consideração é que a sintomatologia ligada à síndrome ASIA é tão vaga que boa parte de uma população se questionada sobre esta sintomatologia iria se enquadrar como portador de síndrome ASIA. O que torna sua caracterização como uma verdadeira síndrome muito improvável.

Frente à presença do implante de silicone e a síndrome ASIA, temos que salientar que, até o momento, nenhuma revisão sistemática mostrou a relação dos implantes de silicone, quer estes sejam lisos ou texturizados, com a síndrome ASIA e que de acordo com estas revisões as evidências permanecem inconclusivas sobre qualquer associação entre implantes de gel de silicone e o comprometimento do bem-estar das pacientes.

Mais recentemente foi proposta a criação do termo doença do implante de mama (BII), que nada mais é do que a síndrome ASIA tendo como adjuvante o implante de silicone; e dois estudos recentes de revisão trouxeram a mesma conclusão, a de que não existe até o momento evidência científica robusta que suporte a criação de uma nova síndrome.

Este ano foi publicado estudo de coorte retrospectivo pareado, comparando pacientes com implante mamário e pacientes sem implantes, sendo analisadas as sintomatologias relacionadas a BII, e os autores concluíram que mulheres com implantes mamários não tiveram uma probabilidade aumentada de serem diagnosticadas com sintomas constitucionais inespecíficos, distúrbios do tecido conjuntivo e/ou condições de reação alérgica. Mostrando mais uma vez a não existência de tal síndrome.

Desta forma, à luz do conhecimento atual, temos que concluir que não temos evidência científica que embase a retirada dos implantes mamários nas pacientes que apresentam sintomatologia referente à síndrome ASIA. Temos que saber avaliar e orientar as pacientes sobre seus sintomas e que a retirada dos implantes pode não incorrer na melhora da sintomatologia.

Paciente com suspeita de síndrome ASIA é necessário remover o implante?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

70,3% NÃO | 29,7% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 58,9% NÃO | 41,1% SIM

Vilmar Marques de Oliveira

Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Título de Mestre e Doutor pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Professor de pós-graduação de Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

-Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4–8.

-Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013;47:1–16.

-Balk EM, Earley A, Avendano EA, Raman G. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: A systematic review. *Ann Intern Med* 2016; 164: 164–175.

-Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams WP Jr, Deva AK. Breast implant illness: a way forward. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:74S-81S.

-Rohrich RJ, Kaplan J, Dayan E. Silicone implant illness: science versus myth? *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(1):98-109.

**CÂNCER DE
MAMA TRIPLO
NEGATIVO**

INTRODUÇÃO

Joaquim Teodoro de Araujo Neto

Como sabemos, o câncer de mama triplo negativo (TN) representa de 20 a 25% de todos os carcinomas de mama, sendo caracterizado no imuno-histoquímico pela ausência de receptores de estrogênio, progesterona e HER2. No entanto, apresenta um comportamento clínico heterogêneo, com respostas diferentes às terapias neoadjuvantes e adjuvantes, com alto risco de recorrências local e sistêmica (sistema nervoso central e pulmão), principalmente nos três primeiros anos do diagnóstico. Assim, devido a esse comportamento heterogêneo, alguns autores têm apresentando algumas subclassificações, sendo uma das mais citadas, a que caracteriza quatro principais subtipos: Basal-like (BL)-1, BL-2, Luminal receptor de androgênio e Mesenquimal; apresentando, assim, respostas às terapias e prognósticos distintos.

No dia 17/06/2021 foi realizada a reunião referente ao câncer de mama TN, com colegas mastologistas, oncologistas clínicos e rádio-oncologista. Na ocasião contamos com os seguintes debatedores e com seus respectivos temas:

1. **Prof. Dr. César Cabello dos Santos** - Painel genético hereditário deve ser solicitado para todas as pacientes com menos de 60 anos?
2. **Dra. Fernanda Barbosa** – O limite para indicação de neoadjuvância deve ser 2 cm?
3. **Dra. Heloísa Veasey** - A imunoterapia deve fazer parte da neoadjuvância/adjuvância?
4. **Dr. Daniel Gimenez** – O uso de capecitabina está indicado em pacientes com doença residual após a quimioterapia neoadjuvante?
5. **Dr. Gustavo Nader Marta** – A radioterapia deve ser sempre indicada em tumores triplos negativos?

Joaquim Teodoro de Araujo Neto

Diretoria SBM/SP

BIBLIOGRAFIA:

- Lehmann et al. *PLOS ONE* 2016;11(6): e0157368.
- Liedtke et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275

O PAINEL GENÉTICO HEREDITÁRIO DEVE SER SOLICITADO EM TODAS AS PACIENTES COM MENOS DE 60 ANOS?

*Cesar Cabello, Thiago Fortes Cabello,
Letícia Moraes Ávila e Sandra Teixeira*

INTRODUÇÃO

Os tumores triplo negativos correspondem a cerca de 10 a 14 % dos casos de câncer de mama. Eles fazem parte de um grupo de tumores geralmente mais agressivos e onde as opções terapêuticas são mais limitadas.

A frequência de variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) em painéis germinativos é maior nos tumores triplo negativos, mesmo em pacientes mais idosas. O conhecimento da presença destas variantes em alguns genes, além de permitir medidas de prevenção primária em membros saudáveis das famílias destes probandos afetados, permite mudanças na terapia sistêmica e local destas pacientes.

REVISÃO DA LITERATURA

A presença de variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) em certos genes associadas ao câncer de mama hereditário, podem mudar a abordagem local de mulheres sadias ou com câncer de mama. A mastectomia ipsilateral e a mastectomia contralateral devem ser consideradas em pacientes portadoras de câncer de mama e VP/VPP nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53. As altas taxas de câncer de mama contralateral nos genes BRCA e a restrição ao uso de radioterapia ipsilateral, parte integrante do tratamento local conservador do câncer de mama em pacientes com TP53, tendem a definir as mastectomia bilaterais nestas pacientes. As VP/VPP em PALB2, PTEN, CDH1, bem como em genes de moderada penetrância, como CHEK2 e ATM, podem indicar as mastectomias também, sempre levando-se em conta os antecedentes oncológicos familiares. As mastectomias bilaterais redutoras de risco em portadoras

de VP/VPP em BRCA1 e BRCA2, em mulheres saudáveis, diminuem a mortalidade por câncer de mama e constituem a principal modalidade de prevenção primária nestas mulheres. A sua indicação pode ser ampliada para outros genes de alta e moderada penetrância, mantendo-se o foco nos antecedentes familiares, como o TP53, CDH1, CHEK2 e ATM. Além disto, as indicações de histerectomia redutora de risco de VP/VPP em MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM e BRCA1 também têm sido recomendadas, devido a maior risco de tumores de endométrio nos primeiros cinco genes da Síndrome de Lynch, bem como a maior associação a tumores serosos de alto grau, nos casos de BRCA1. Por fim, em termos de abordagem local, a indicação da salpingo-ooforectomia redutora de risco está associada às diminuições de mortalidade geral e por câncer de mama e ovários-trompas, nas portadoras de VP/VPP nos genes BRCA1 e BRCA2. Devido à alta associação com câncer de ovário/trompas, esta modalidade de prevenção primária deve ser indicada também nas portadoras de VP/VPP em BRIP1, RAD51C, RAD51D e STK11.

Em termos de rastreamento, estão bem estabelecidos o uso de **Ressonância magnética das mamas** em portadoras de VP/VPP nos genes; BRCA1, BRCA2, e TP53, **Ressonância de corpo inteiro** em VP/VPP de TP53, **Ultrassonografia transvaginal** em VP/VPP de BRCA1, BRCA2, BRIP1, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, RAD51C, RAD51D, STK11 e **colonoscopia / endoscopia** digestiva em VP/VPP de CDH1, MSH6, MLH1, PMS2, MSH e PTEN.

Finalmente, em termos sistêmicos as VP/VPP nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas a sensibilidade as platinas e aos inibidores de PARP.

Os inibidores de PARP têm sido uma opção terapêutica muito importante atualmente. Dois estudos, ensaios clínicos randomizados e aleatorizados, mostraram associações significativas entre o uso de olaparibe e o prognóstico de pacientes com VP/VPP em BRCA. Foram os estudos OLYMPIAD e OLYMPIA. O primeiro em pacientes portadoras de metástases e o segundo na adjuvância. As populações nestes dois estudos eram na sua maioria compostas de mulheres com tumores triplo negativos e sempre HER2 negativos.

Segundo o manual do NCCN 2.2021, recomenda-se a testagem genética germinativa quando a chance de se encontrar uma VP/VPP em BRCA1/2 é de pelo menos 5%. Estes números podem ser estimados com calculadores de risco como Tyrer Cuzick, CanRisk etc, .Levando-se em conta o custo-efetividade destas solicitações.

Mesmo em países com maior poder aquisitivo, a testagem ainda é subutilizada. Em um estudo de coorte prospectivo, Beitsch et al. testaram uma população de 959 pacientes, sendo que 50% não se enquadraram

segundo os critérios do NCCN 2017. Foram detectadas VP/VPP em genes associados ao câncer de mama hereditário em 8,65% e 7,9% em pacientes que apresentavam ou não os critérios de testagem do NCCN respectivamente.

O NCCN 2.2021, a ANS brasileira (Agência Nacional de Saúde Suplementar) bem como várias entidades internacionais recomendam a testagem germinativa de pacientes portadoras de tumores triplo negativos com idade de 60 anos ou menos. Este grupo claramente se enquadra na chance de pelo menos 5% de chance de positividade. Porém existem fortes evidências de que esta faixa etária pode ser ampliada.

Os autores Couch et al. estudaram uma população de 1824 pacientes com tumores triplo negativos não selecionada por antecedente familiar ou idade em uma coorte prospectiva. Observaram 14,6% de VP/VPP em 17 genes associados ao câncer de mama hereditário. Sendo que 11,2% eram em BRCA1/2. Dados semelhantes podem ser observados em outros estudos semelhantes como na **Tabela 1**.

**Estudos de Coorte em pacientes não selecionadas ("unselected")
com tumores Triplo Negativos**

Autores	n	Prevalência de Variantes Patogênicas ou Provavelmente Patogênicas
● Gonzalez-Ângulo A et al. Clin Cancer Res, 2011, 17(5):1082-89, 2016	77	19.5%
● Hartman et al., Cancer 2012: 118:2787-95	199	10,6%
● Couch et al., J. Clin Oncol 33:304-11, 2014	1824	14,6%
● Sharma et al., Breast Cancer Res Treat, 2016 June, 145(3):707-14	207	15.5%

Tabela 1: Estudos de Coorte em pacientes não selecionadas ("unselected") com tumores Triplo Negativo

DISCUSSÃO:

Levando-se em conta todos os dados apresentados anteriormente, o conhecimento de VP/VPP em genes associados ao câncer de mama hereditário pode trazer mudanças significativas no tratamento de pacientes afetadas pela doença, bem como no aconselhamento genético dos membros saudáveis da família. Vidas podem ser salvas em todos os sentidos. Em especial nos casos de pacientes com tumores triplo negativo,

onde existem limitações ao uso de alternativas terapêuticas, a utilização de inibidores de PARP abrem uma nova perspectiva em vários momentos da evolução da doença em pacientes com VP/VPP em BRCA1 e BRCA2. O ponto de corte de 5% de chance de se obter positividade em painéis germinativos, recomendação esta do NCCN 2.2021, parece muito razoável como o indicativo de testagem, levando-se em conta os benefícios já conhecidos, mesmo em países menos favorecidos economicamente como o nosso.

Nesta perspectiva, as evidências são contundentes, apesar de baseadas em coortes (nível 3 de evidência de Oxford) para testagem universal, independente de faixa etária e antecedentes familiares em pacientes com tumores triplo negativos. Os estudos de Couch et al., Gonzales- ngulo et al., Hartman et al. e de Sharma et al. somam 2307 pacientes não selecionadas e tumores triplo negativos. As positivities de VP/VPP em genes associados a câncer de mama hereditário foram de 10,6% a 19,5%. Ou seja. Estes dados fortalecem a argumentação de entidades como da “American Society of Breast Surgeons” que sugerem a testagem universal de pacientes com câncer de mama, independente de idade, antecedentes familiares ou pessoais oncológicos ou subtipo molecular do câncer.

Em especial, nos casos de tumores triplo negativos, quer na doença localizada ou metastática, a detecção de VP/VPP pode alterar a indicação terapêutica e melhorar o prognóstico destas pacientes.

CONCLUSÃO:

O painel genético hereditário deve ser solicitado em todas as pacientes com tumores triplo negativos e menos de 60 anos? **”Sim, o painel multigênico deve ser solicitado em todas estas pacientes com menos de 60 anos, bem como também para as com mais de 60 anos.**

O painel genético hereditário deve ser solicitado em todas as pacientes com menos de 60 anos?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

74,1% SIM | 25,9% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 75% SIM | 25% NÃO

Cesar Cabello

Professor Associado Livre Docente de Medicina do DTG-FCM-UNICAMP; Coordenador da Área de Mastologia do Hospital da Mulher CAISM-UNICAMP

Thiago Fortes Cabello

Aluno de Medicina da PUC Campinas; Bolsista FAPESP de Iniciação Científica do DTG-FCM-UNICAMP

Letícia Moraes Ávila

Aluna de Medicina da PUC Campinas; Aluna de Iniciação Científica do DTG-FCM-UNICAMP

Sandra Teixeira

Aluna de doutorado do Programa de Pós-; Graduação em Tocoginecologia da FCM-UNICAMP

BIBLIOGRAFIA:

- NCCN Guidelines Version 2.2021. Hereditary Cancer Testing Criteria. www.nccn.org
- Robson M. IM, SA, Senkus E, Xu B, et al., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation, *N Engl J Med* 2017
- Tutt, ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G et al., Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer et al. *NEJM*, June, 3, 2021
- Beitsch, PD, Whitworth PW, Hughres K, Patel R et al., Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol*, (37),453-60, 2018
- Couch FJ, Hart, SN, Sharma, P, Toland AE et al., Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer, *J. Clin Oncol* 33:304-11, 2014

O LIMITE PARA INDICAÇÃO DE NEOADJUVÂNCIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO DEVE SER 2 CM ?

Fernanda Barbosa e Maria Silveira Carvalho Alves

INTRDUÇÃO

O câncer de mama corresponde ao tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres em todo o mundo. Dentre seus subtipos, o câncer triplo negativo (TN) representa de 15 a 20% de todos os casos e é reconhecido como o tipo mais agressivo, sendo associado com os piores desfechos oncológicos.

A terapia sistêmica nos tumores iniciais vem sendo historicamente administrada no cenário adjuvante, entretanto, nas últimas décadas, a estratégia de administrar a terapia antes do procedimento cirúrgico, conhecida como terapia neoadjuvante, tem sido cada vez mais utilizada. Do ponto de vista cirúrgico, a redução do tumor devido à terapia neoadjuvante além de aumentar a possibilidade de cirurgia conservadora pode converter uma doença inoperável em potencialmente operável. Ainda, tal estratégia pode erradicar a doença linfonodal, o que poderia evitar a dissecação axilar. Além disso, outros possíveis benefícios seriam: possibilitar uma avaliação in-vivo da sensibilidade ao tratamento, fornecer informação prognóstica baseada na resposta patológica evidenciada na peça operatória e orientar terapia adjuvante em pacientes que não atingirem RPC (resposta patológica completa).

IMPACTO DA TERAPIA NEOADJUVANTE NOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS.

Um dos primeiros estudos comparando quimioterapia adjuvante com a neoadjuvante foi o NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), que foi desenvolvido para determinar se quatro ciclos de doxorrubicina + ciclofosfamida (AC) administrados antes do procedimento cirúrgico aumentaria a sobrevida livre de doença (SLD) e

sobrevida global (SG) quando comparado com a terapia adjuvante. Posteriormente, o estudo NSABP B-27 avaliou o efeito de se adicionar docetaxel (T) ao AC neoadjuvante na taxa de resposta tumoral, na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Resultados do NSABP B-18 não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a SLD e SG. O protocolo B-27, por sua vez, demonstrou que a adição do taxano ao AC não impactou significativamente os 2 desfechos; entretanto o docetaxel associado ao AC aumentou o número de pacientes que atingiram a resposta patológica completa (RPC) (26% vs 13%; $P < 0.0001$). Em ambos os estudos, pacientes que atingiram a RPC obtiveram melhores desfechos em sobrevida livre de doença e sobrevida global do que as pacientes que não atingiram. (figura 1)

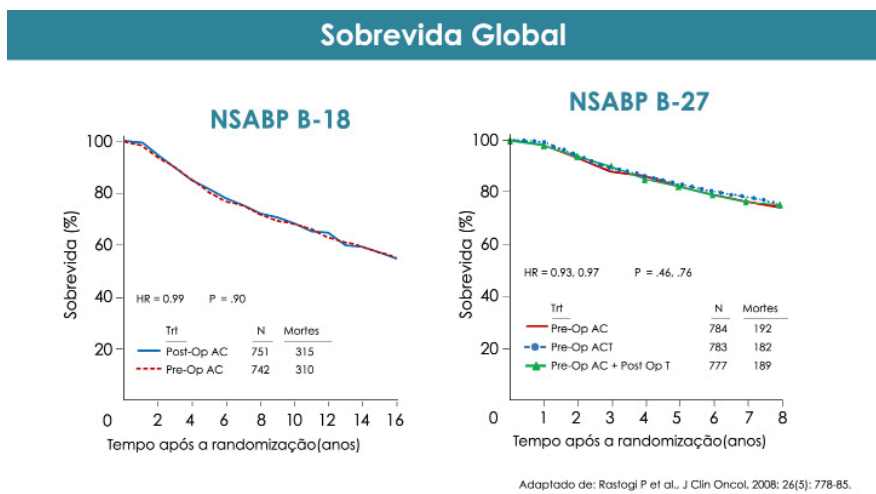


Figura 1

Ainda em relação à RPC, Spring et al., em sua metanálise de 52 estudos, totalizando 27.895 pacientes, demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre pacientes com tumores de mama triplo negativos que conseguiram resposta patológica completa e uma maior sobrevida livre de evento (HR=0.18; 95% PI, 0.10–0.31; n=2,039). De maneira similar, tal estudo também demonstrou associação de melhor sobrevida em pacientes com doença TN que obtiveram RPC (HR=0.20; 95% PI, 0.07–0.41, n=778). Esses resultados sugerem que a resposta patológica completa corresponde a um forte desfecho substituto para pacientes com câncer de mama triplo negativo.

Em decorrência de tal comportamento do câncer de mama TN encontramos o chamado “paradoxo do tumor triplo negativo”. De acordo com tal paradoxo os tumores TN possuem a maior chance de atingir a

RPC após a terapia neoadjuvante dentre todos os subtipos de câncer de mama, tendo um impacto positivo na sobrevida se a atingirem. Entretanto, os casos que falham em atingir tal resposta possuem as piores taxas de sobrevida. Desta maneira, o tumor de mama triplo negativo é o subtipo ideal para se investigar estratégias para aumentar as taxas de resposta patológica completa objetivando uma melhora no prognóstico da doença.

ESCALONAMENTO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A quimioterapia neoadjuvante padrão para o câncer de mama TN se baseia na sequência de taxano e antraciclina + ciclofosfamida, que promove uma redução na mortalidade relacionada à doença na média de 33%. Vários estudos investigam a adição de diversos agentes a este esquema padrão objetivando o aumento da taxa de RPC nos tumores triplo negativos. (tabela 1)

Escalaonamento de Q _t em TN					
Estratificação	Estudo	População (n)	Drugs	Taxa de RPC	
				% (95% CI)	p
Platina	CALBC 40-02 (fase II 2x2)	Estratégia (N) TN (4 4 3)	F = ddAC (A+sepi) F+Cb = ddAC (A+sepi) F+V (A+sepi) F+V+Cb (A+sepi)	61 (39-68) 61 (39-81) 26.7 (21-34.8) 32.2 (24-40.7)	0.0018
	GeparDio (fase I)	Estratégia (N)	F = CbF F+Cb=CbF Cb = C Cb = D+Cb	29.3 61.2 30 30	0.008
	UMIN000003366 (fase I)	Estratégia (N) HRP2 (179) TN: sanam 78)	F = CbF F+Cb=CbF Cb = C Cb = D+Cb	61.2 68.5 30 30	0.009
	GB-CAM 3004-3 (fase I)*	Nab+V (74)	cbF = F + C F + V = Cb	68.5 67.7	NS
	GeparDio	gF+dd TN, HRP2 + erigninico Hb+HRP2-102: TN: sanam 102)	F = AC F+Cb = AC	26 (7-45) 31 (24-44)	97% de probabilidade de valor p < 0.001 em comparação com o controle
Inibidores de PARP (+/- platina)	HRP2	HRP2 (116) TN: sanam 102)	F+Flasoo = AC F+Cb+V = AC F+Cb+Flasoo = AC	31 33 33	0.001 (comparação entre Flasoo e V+Cb+V)
	Signatus (fase II)	Estratégia (N) TN (4 4 4)	F+Cb = Cb F+Cb = Cb	54.0 (42-66.0) 57.0 (41-74.2)	NS
	GeparDio (fase I) (do comparativo)	HRP2-negativo (124: TN: sanam 77)	Cb+V → Cb+V+Cb = Cb+V+Cb Cb+V → Flasoo+Nab+V = Flasoo+Cb Flasoo+Nab+V = Flasoo+Cb	55.4 (42.8-61.4) (Nab+V) sanam 61.0 64.3 (53.4-75.3) (Nab+V) sanam 61.4	1.45 (0.80-2.63), p = 0.021 (Nab+V) sanam 2.22 (1.24-4.04), p = 0.005
	Keynote-222 (fase II)	TN (4 0 2)	Pembrolizumab+Cb = A+Cb+Flasoo Flasoo+Nab+Cb = A+Cb+Flasoo	64.0 (57-70.7) 61.2 (54-68.2)	Benefício estatístico significativo: 12.6% (A+Cb+V), p = 0.001
Imunoterapia	Nab+V+PD1 (fase II)	TN (2 0 0)	Atezolizumab+Cb Nab+Cb Flasoo+Nab+V = Flasoo+AC Atezolizumab + Atezol+AC	62.0 (51-73.0) 62.0 (51-73.0) 61.1 57.5	1.11 (0.47-1.77), p = 0.056
	mpassion-031 (fase II)	TN (2 0 3)	Pembrolizumab + AC	71.5 (64-78)	97% de probabilidade de ser superior ao grupo controle
	HRP2	HRP2 (102: TN: sanam 21)	F = AC	71.5 (64-78)	97% de probabilidade de ser superior ao grupo controle
	HRP2	HRP2 (102: TN: sanam 21)	F = AC	71.5 (64-78)	97% de probabilidade de ser superior ao grupo controle

Adaptado de: Migliorini F, et al. Breast Cancer Reviews. 2021; May; 12 (5): 102222

Tabela 1 - Abreviação: RPC: resposta patológica completa; TN: triplo negativo; A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; dd, dose-densa; M: myocet (doxorubicina não peguila lipossomal); Cb: carboplatina; V: veliparib; O: Olaparib; Nab-P, nab-paclitaxel.

O câncer de mama triplo negativo é caracterizado por defeitos nos mecanismos de reparo do DNA. As platinas exercem diretamente seus efeitos ao infligir danos ao DNA, sendo altamente ativos na doença TN metastática, particularmente em pacientes com mutação germinativa do BRCA.

Três grandes estudos demonstraram que a adição de platina na terapia neoadjuvante aumentou as taxas de RPC, entretanto, tal efeito ocorreu às custas de maior toxicidade (muitas vezes levando à necessidade de redução da dose e/ou interrupção do tratamento) e com resultados contraditórios de sobrevida a longo prazo. Enquanto o estudo GeparSixto demonstrou um aumento na SLD com a adição da carboplatina, a quimioterapia utilizada não foi a padrão (tabela 2). Por outro lado, o CALGB 40603, que utilizou uma terapia neoadjuvante considerada padrão (incluindo taxanos e AC), não evidenciou um aumento na SLD e SG com o acréscimo da platina.

Maiores estudos com terapia neoadjuvante contendo platina no câncer de mama triplo negativo

Estudo	Quimioterapia	RPC com platina (%)	RPC sem platina (%)	Aumento de toxicidade?	Término do tratamento (%)	Aumento da sobrevida?
GeparSixto	T+A+Bev	53 p = 0.015	43	Sim	52	Sim
CALGB 40603	T → AC + Bev	54 p = 0.003	41	Sim	64	Não
BrightNess	T+/- V → AC	58 P < 0,001	31	Sim	88	NA

A: antraciclina, Bev: bevacizumab, C: ciclofosfamida, T: taxano, V: veliparib

Adaptado de: [Leon-Ferre et al. Ann Surg Oncol. 2021](#)⁴

Tabela 2

Com o objetivo de melhor elucidar o papel das platinas no manejo neoadjuvante do tumor triplo negativo, uma metanálise de 9 estudos randomizados foi realizada reportando um aumento absoluto de 15,1% nas taxas de RPC com a adição da platina. Entretanto, não foram observadas diferenças em relação a SLD e SG. Apesar de tais resultados, devido à ausência de dados sólidos oriundos de estudos fase III e dado à incerteza a respeito de seu possível impacto na sobrevida, a carboplatina não é atualmente reconhecida por unanimidade como parte da terapia padrão neoadjuvante em tumores TN e deve ser oferecida apenas após cuidadosa avaliação do risco-benefício.

INIBIDORES DE PARP

Uma outra estratégia que visa atingir as deficiências no sistema 89

de reparo de DNA é a incorporação dos inibidores da PARP (Poly-ADP ribose polymerase) à quimioterapia. No cenário neoadjuvante a adição de tais drogas tem sido investigada como uma possível tentativa de aumentar as taxas de RPC no câncer de mama triplo negativo.

Nos estudos I-SPY2 (fase II) e Brightness (fase III) foram identificados sinais de aumento na RPC com a adição de inibidores de PARP + carboplatina à quimioterapia padrão em pacientes com tumor TN. Apesar do Brightness não ter atingido poder para detectar diferença entre os dois braços contendo carboplatina, a taxa de RPC pareceu ser maior (apesar de não significativa) no grupo carboplatina-paclitaxel (58%) que no grupo veliparib- carboplatina-paclitaxel (53%), sugerindo que a carboplatina seria o maior determinante no aumento da RPC nesses casos. Desta maneira, o uso de inibidores de PARP associado ou não à carboplatina no cenário neoadjuvante ainda é considerado experimental.

IMUNOTERAPIA

O recente sucesso da imunoterapia nos casos de melanoma, câncer de pulmão e genitourinário tem levado a um crescente interesse em incorporar tal terapêutica aos casos de tumores de mama. Vários estudos têm testado a adição de imunoterapia à quimioterapia neoadjuvante em cânceres de mama triplo negativos.

O estudos Gepar-Nuevo, I-SPY2 (estudos de fase II), Keynote-522 e Impassion-031 (ensaios de fase III) sugerem um benefício na RPC com a inclusão de inibidores de checkpoint à terapia neoadjuvante para tumores triplo negativos, com sinais de aumento na sobrevida livre de evento. Por outro lado, o Neotrip-aPDL1 não conseguiu demonstrar benefício na taxa de resposta patológica completa com o acréscimo do atezolizumab a um esquema quimioterápico baseado em carboplatina e taxano. (Tabela 3)

Importante lembrar que o possível benefício nesta estratégia de escalonamento da terapia neoadjuvante é obtido ao custo de maior toxicidade. Os efeitos adversos mais comuns são reação infusional, erupção cutânea e endocrinopatias (hipotireoidismo, hipertireoidismo e insuficiência adrenal).

Sobre tal terapêutica, Leon-Ferre et al apresentaram algumas questões em relação à incorporação da imunoterapia que ainda permanecem sem resposta: 1) Qual o melhor esquema quimioterápico a ser utilizado? A associação com carboplatina é necessária? 2) Há benefício em continuar a imunoterapia após a cirurgia (como no KEYNOTE-522 e IMpassion031)? 3) Como a capecitabina e novos agentes se encaixarão no tratamento de pacientes que não atingiram a RPC? 4) As toxicidades

da imunoterapia são aceitáveis no cenário curativo assim como o são nas pacientes metastáticas?

Estudo	Quimioterapia	Agente ICI	RPC com ICI vs. sem (ITT)	RPC com ICI vs. sem (PD-L1 +)	RPC com ICI vs. sem (PD-L1 neg)
<u>I-SPY2</u>	T → AC	Pembrolizumab	60% versus 22%	NA	NA
<u>Impassion031</u>	Nab-paclitaxel → AC	<u>Atezolizumab</u>	58% versus 41% (p = 0.004)	60% versus 46%	48% versus 34%
<u>KEYNOTE-522</u>	Cb+T → AC	Pembrolizumab	65% versus 51% (p <0.001)	69% versus 55%	45% versus 30%
<u>GeparNuevo</u>	Nab-paclitaxel → EC	<u>Durvalumab</u>	53% versus 44% (p = 0.287)	58% versus 50%	44% versus 18%
<u>NeoTrip</u>	Cb + Nab-paclitaxel	<u>Atezolizumab</u>	44% versus 41% (p = 0.66)	52% versus 48%	32% versus 32%

Tabela 3 -Estudos com imunoterapia neoadjuvante no câncer de mama triplo negativo - Adaptado de: Leon-Ferre et al. Ann Surg Oncol. 2021 4 (Abreviações: A: doxorrubicina, C: ciclofosfamida, Cb: carboplatina, E: epirubicina, ICI: Inibidor de checkpoint, ITT intention-to-treat, T: paclitaxel, RPC: resposta patológica completa, PD-L1 programmed cell death ligand 1,)

A CAPECITABINA E O CREATE-X

A presença de doença residual (DR) após o tratamento neoadjuvante representa um marcador bem estabelecido de pior prognóstico, especialmente nos subtipos de câncer de mama mais agressivos, triplo negativo e HER2+. Neste sentido, uma série de estudos avalia uma possível abordagem para esses pacientes.

O ensaio Create-X avaliou se a adição de capecitabina para pacientes com DR após tratamento neoadjuvante poderia melhorar os desfechos oncológicos quando comparados com pacientes que não receberam a medicação. Tal estudo randomizou 910 pacientes com doença HER2 negativo tratadas com terapia neoadjuvante e presença de doença residual a receber capecitabina adjuvante ou apenas observação. A análise final demonstrou um aumento na sobrevida livre de doença em 5 anos (de 67.6 para 74.1% com capecitabina) e na sobrevida global (de 83.6 para 89.2% com capecitabina). Apesar do Create-X ter incluído pacientes com tumor receptor hormonal positivo, o benefício na SLD foi quase totalmente impulsionado pelos benefícios alcançados pelas pacientes tri-

plo negativas. As principais toxicidades associadas ao uso de capecitabina foram: síndrome mão-pé (73%), leucopenia (63%), trombocitopenia (55%), anemia (40%), fadiga (30%), diarreia (22%) e mucosite (21%).

Os dados do Create-X mudaram a prática clínica e corroboram ainda mais o uso de quimioterapia neoadjuvante em vez da terapia adjuvante para a maioria dos pacientes com tumores TN. A avaliação da resposta ao tratamento permite o escalonamento da terapêutica em pacientes consideradas de alto risco e com presença de DR, e ao mesmo tempo permite poupar as pacientes consideradas de melhor prognóstico. Pacientes com tumores pequenos e nenhum envolvimento linfonodal ao diagnóstico podem se beneficiar menos de uma abordagem neoadjuvante e serem candidatas a cirurgia upfront, no entanto, uma vez que é provável que a terapia sistêmica ainda seja realizada independentemente do momento da cirurgia (particularmente para triplo negativos T1b/c), haveria pouca desvantagem em administrar essa terapia sistêmica de forma neoadjuvante. Esses pacientes ainda poderiam ter benefícios locorreionais (eliminação da doença nodal clinicamente oculta, com potencial para evitar a dissecação dos linfonodos axilares) e obter informações de resposta prognóstica à terapia pré-operatória, simplesmente alterando a sequência da terapia.

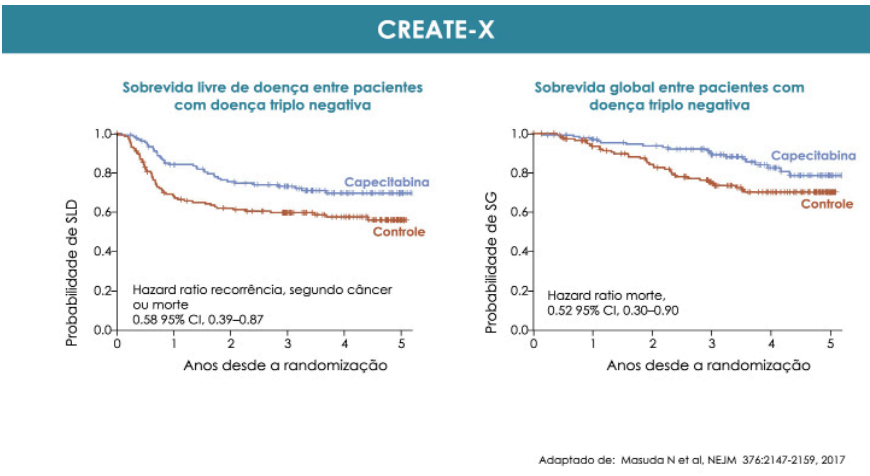


Figura 2

DESCALONAMENTO DA TERAPIA

Embora a maioria dos estudos relativos à quimioterapia neoadjuvante em tumores TN foquem no escalonamento do tratamento para

aumentar as chances de RPC, existe uma porcentagem de pacientes que podem atingir tais resultados com menos quimioterapia.

A terapia neoadjuvante incluindo taxano e antraciclina é atualmente considerada o padrão de tratamento em pacientes com câncer de mama triplo negativo, com a adição de carboplatina emergindo como uma opção eficaz. No estudo NeoSTOP, as taxas de RPC foram consideradas semelhantes entre o braço contendo antraciclina e o braço sem tal medicação, com sobrevida livre de evento e SG semelhantes. Como esperado, o braço sem antraciclina foi associado a taxas mais altas de conclusão do tratamento e menores custos relacionados à saúde. Embora preliminares, tais achados sugerem a associação carboplatina-paclitaxel como uma alternativa à antraciclina eficaz e promissora para pacientes com tumores triplo negativos, especialmente naqueles com menor carga de doença.

DISCUSSÃO

Com base em tudo o que foi exposto, podemos observar que a administração da quimioterapia no cenário neoadjuvante traz benefícios inegáveis para o paciente, especialmente em termos de ampliação das opções de tratamento locoregional, aumentando as chances de cirurgia conservadora e evitando a dissecação axilar nas pacientes com resposta patológica. Além disso, do ponto de vista da pesquisa, o cenário neoadjuvante oferece a oportunidade única de buscar a personalização do tratamento. O papel prognóstico bem reconhecido de RPC tem fomentado a investigação de estratégias de tratamento escalonadas, adotando-a como desfecho substituto.

Se procurarmos a indicação para quimioterapia neoadjuvante para tumores triplo negativos na última diretriz do NCCN (National Comprehensive Cancer Network) encontraremos como orientação que tal terapia deve ser preferida para casos de doença com 2 cm ou mais ($cT \geq 2$) ou com comprometimento axilar ao diagnóstico ($cN \geq 1$). No entanto, considerando que todas as pacientes com indicação de quimioterapia adjuvante podem receber tal tratamento no cenário neoadjuvante com o objetivo de oferecer todos os benefícios da neoadjuvância já citados, percebemos que podemos oferecer tal terapêutica a um número bem maior de pacientes. Isto visto que o mesmo guideline do NCCN orienta a realização de quimioterapia adjuvante para tumores triplo negativos maiores que 1 cm, podendo-se considerar seu uso em casos $\geq 0,6$ cm. Deste modo, acreditamos que a indicação da quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama triplo negativo siga o fluxograma abaixo (figura 3):

Quando indicar ?

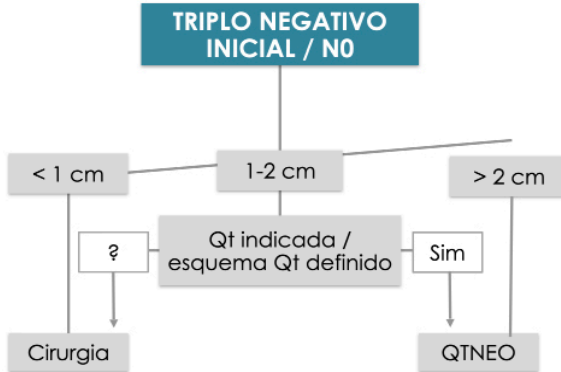


Figura 3

Conclusão

O limite para indicação de neoadjuvância no câncer de mama triplo negativo deve ser 2 cm?

Não. Não devemos limitar a indicação de neoadjuvância a tumores maiores que 2 cm fazendo com que pacientes que já teriam indicação de quimioterapia (tumores > 1 cm) percam os benefícios associados à terapia neoadjuvante. No entanto, em locais em que não existe possibilidade de escalonamento do tratamento pós-cirúrgico (capecitabina) tal corte pode ser utilizado.

O limite para indicação de neoadjuvância no câncer de mama triplo negativo deve ser 2 cm ?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

59,3% NÃO | 40,7% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 69,7% NÃO | 30,3% SIM

Fernanda Barbosa

Mastologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo / ICESP - HC FMUSP

Maria Silveira Carvalho Alves

Mastologista pela FMUSP

BIBLIOGRAFIA:

- Miglietta F, Dieci MV, Griguolo G, Guarneri V. Neoadjuvant approach as a platform for treatment personalization: focus on HER2-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2021; 98: 1-13.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(5): 778-85.
- Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(12): 2838-48.
- Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28: 2111-19.
- Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29:1497-508.
- Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van 't Veer LJ, Buxton MB, et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:23-34.
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighT-Ness): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:497-509.
- Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30:1279-88.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382: 810-21.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1090-100.

- Gianni L, Huang C, Egle D, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. *NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study*. *Cancer Res*. 2020;80(4) GS3-04; DOI:10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04.
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376:2147-59.
- Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975–82.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. Version 7.2021 — August 23, 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

IMUNOTERAPIA NA NEOADJUVÂNCIA E ADJUVÂNCIA DOS TUMORES TRIPLO NEGATIVOS

Heloisa Veasey Rodrigues

INTRODUÇÃO

Nos últimos 10 anos testemunhamos uma relevante evolução do tratamento oncológico sistêmico graças ao advento da imunoterapia moderna. O desenvolvimento dos inibidores de checkpoint, mais especificamente de anti-PD1, alterou consideravelmente a sobrevida de diversas neoplasias, dentre estas, o melanoma e o câncer de pulmão por constituírem neoplasias altamente imunogênicas demonstraram alta sensibilidade a estratégia de desbloqueio do sistema imunológico.

O desenvolvimento da imunoterapia em câncer de mama, entretanto, ocorreu de forma mais seletiva, e até o momento, seu benefício está restrito a tumores triplo negativo, já que estes, dentre os tumores mamários são aqueles com maior habilidade de deflagrar a ativação do sistema imunológico. Atualmente, temos a aprovação dos inibidores de checkpoint no Brasil tanto no cenário da doença localizada (pembrolizumabe) como metastática (pembrolizumabe e atezolizumabe).

REVISÃO DA LITERATURA

Assim como na doença metastática, os inibidores de PD1 também foram avaliados na doença localizada e localmente avançada. Diversos estudos usaram a estratégia da terapia neoadjuvante como modelo para avaliar a eficácia da imunoterapia, frequentemente utilizando taxa de resposta patológica completa como objetivo primário. Abaixo revisaremos os principais estudos de fase 2 e 3 que ajudam a definir a aprovação dessa estratégia.

NeoTRIPaPDL1

Estudo de fase 3 que randomizou 280 pacientes para tratamento neoadjuvante com carboplatina e nab-paclitaxel associado a atezolizumabe ou placebo seguido de cirurgia e quimioterapia adjuvante baseado em antraciclina. O objetivo primário do estudo foi sobrevida livre de recorrência, entretanto, em San Antonio 2019 foram apresentados os dados de resposta patológica completa que não mostraram benefício da adição de atezolizumabe (pCR: 43,5%) versus placebo (pCR: 40,8%).

KEYNOTE – 522

O estudo de fase 3 KEYNOTE – 522 avaliou o papel da adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante (carboplatina/paclitaxel seguido de antraciclina/ciclofosfamida), e na adjuvância, versus placebo. Neste estudo, que incluiu 1174 pacientes, os objetivos primários são tanto resposta patológica completa como sobrevida livre de recorrência. A adição de pembrolizumabe resultou em melhora da taxa de resposta patológica completa de 51% para 65%, e com seguimento mediano de 39 meses, houve também ganho de sobrevida livre de recorrência invasiva de 77% para 85% favorecendo o uso de imunoterapia (HR 0,63, IC 95%, 0,48 – 0,82, p=0,0003). Em análise de subgrupo de acordo com resposta patológica atingida, aqueles pacientes que não tiveram resposta patológica completa e receberam pembrolizumabe tiveram desfecho mais favorável com SLR mediana de 67,4% versus 56,8% para o grupo placebo. Os dados de sobrevida global ainda são imaturos, mas demonstram tendência para benefício de pembro.

GeparNUEVO

Neste estudo de fase 2, 174 pacientes foram randomizados para receberem o anti-PDL1 durvalumabe na neoadjuvância com nab-paclitaxel seguido de antraciclina e ciclofosfamida versus placebo e quimioterapia. A associação de durvalumabe não demonstrou ganho de resposta patológica completa, objetivo primário do estudo, entretanto em maior seguimento evidenciou-se ganho de sobrevida livre de recorrência invasiva e ganho de sobrevida livre de recorrência a distância.

IMPASSION 131

Este estudo de fase 3 avaliou o papel de atezolizumabe e quimioterapia (nabpaclitaxel seguido de antraciclina e ciclofosfamida) neoadjuvantes em 333 pacientes randomizadas para quimioterapia apenas.

Objetivo primário do estudo foi resposta patológica completa na população com intenção terapêutica e na população PDL1 positiva. Em 2020 o estudo foi apresentado na ESMO com ganho absoluto de 16,5% a favor da associação com imunoterapia para resposta patológica completa, sem benefício adicional para a população PDL1 positiva.

	NeoTRIPaPDL1	GeparNUEVO	KEYNOTE 522	IMPASSION 031
Fase	3	2	3	3
N	280	174	1174	333
Protocolo Imuno-QT	Nab-paclitaxel-carboplatina + Atazolizumabe	Nab-paclitaxel-EC + Durvalumabe	Paclitaxel-AC ou EC + Pembrolizumabe	Nab-paclitaxel-AC + Atazolizumabe
Objetivo Primário	SLR	RPC	RPC/SLR	RPC
RPC	48,6% vs 44,2%	43,5% vs 40,8%	64,8% vs 51,2%	57,8% vs 41,1%
SLR	ND	85,6 vs 77,2% (3 anos)	84,6 vs 78,8% (3 anos)	ND

RPC: resposta patológica completa

SLR: sobrevida livre de recorrência

ND: não disponível

Tabela 1 – Tabela com os principais estudos de imunoterapia neoadjuvante em câncer de mama triplo negativos

DISCUSSÃO

Os resultados de imunoterapia neoadjuvante em tumores de mama triplo negativos como revistos pelos principais estudos mencionados acima, demonstram algum grau de discordância, embora a maioria demonstra ganho consistente em resposta patológica completa, independente da expressão da expressão de PDL1.

Como demonstrado previamente em diversos estudos e metanálises, o ganho em resposta patológica completa para tumores triplo negativos, se traduz em ganho de sobrevida livre de recorrência e até mesmo em sobrevida global. Sabemos também que o efeito da imunoterapia, nem sempre se traduz em ganhos a curto prazo, e mesmo pequenos ganhos em resposta ou sobrevida livre de recorrência ou progressão, podem se traduzir em ganhos de sobrevida global. O estudo GeparNUEVO, pode ser um exemplo disso, já que não demonstrou ganho resposta patológica, mas mostra tendência de separação das curvas de sobrevida, com menor recorrência em pacientes que receberam imunoterapia.

Diante destas evidências, e da recente apresentação o estudo KEYNOTE-522, que em seguimento mais longo demonstrou benefício de pembrolizumabe em SLR com ganho absoluto 8% quando comparado ao

grupo placebo, a imunoterapia passa a ter papel estabelecido no cenário neoadjuvante do câncer de mama triplo negativo.

CONCLUSÃO

Imunoterapia deve fazer parte da Neoadjuvância e Adjuvância em Câncer de Mama TN? Sim. O ganho de resposta patológica completa e de sobrevida livre de recorrência apresentados pelo estudo KEYNOTE-522 colocam o pembrolizumabe como agente de escolha associado a quimioterapia para o tratamento da doença triplo negativa no cenário de neoadjuvância.

Imunoterapia deve fazer parte da Neoadjuvância e Adjuvância em Câncer de Mama TN?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

55,6% SIM | 44,4% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 68,4% SIM | 31,6 NÃO

Heloisa Veasey Rodrigues

Medica Oncologista do Grupo de Mama do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hospital Municipal da Vila Santa Catarina

BIBLIOGRAFIA:

-Luca Gianni, Chiun-Sheng Huang, Daniel Egle, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIP Michelangelo randomized study. Ann Oncol 2022 May;33(5):534-543.

-Peter Schmid, Javier Cortes, Lajos Pusztai et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:810-821.

- Peter Schmid, Javier Cortes, Rebecca Dent et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:556-567.
- Loibl S, Untch M, Burchardi N et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019; 30:1279-1288
- Loibl S, Untch M, Burchardi N et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022 Nov;33(11):1149-1158
- Elizabeth A Mittendorf 1, Hong Zhang 2, Carlos H Barrios et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396:1090-1100
- Laura M. Spring, Geoffrey Fell, Andrea Are et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26:2838-2848

O USO DE CAPECITABINA É INDICADO EM PACIENTES COM DOENÇA RESIDUAL APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

*Daniel Luiz Gimenes; Andrea Morais Borges
e Fanny Gueselha de Almeida Cascelli*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo negativo representa aproximadamente 15 a 20% de todos os subtipos, está associado a um prognóstico desfavorável e, geralmente, ocorre em pacientes jovens. O tratamento sistêmico, no cenário de doença inicial, se baseia principalmente em quimioterapia, ainda sem uma terapia-alvo específica para esse grupo.

No contexto do tratamento neoadjuvante, os melhores resultados em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global têm sido observados naquelas pacientes que atingem resposta patológica. Alguns estudos que analisaram o papel dessa resposta patológica completa demonstraram um prognóstico relevante principalmente para as pacientes do subtipo triplo negativo e HER2 superexpresso. Na metanálise de Spring et al., analisou-se uma média de 27.000 pacientes, e, quando avaliadas as pacientes triplo negativas, aquelas com resposta patológica completa tiveram uma redução na sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos de 82% (HR 0,18; IC: 95%, 0.10–0.31; N=2.039), e sobrevida global (SG) de 80% (HR 0,20; IC: 95%, 0.07–0.41, N=778), em comparação a pacientes com doença residual. No entanto, apenas 30 a 40% dos tumores triplo negativos, em média, atingem resposta patológica completa.

Por esse motivo, a busca por um tratamento complementar, com quimioterapia adjuvante, nas pacientes com doença invasiva residual é alvo de pesquisas.

REVISÃO DE LITERATURA

O estudo randomizado fase 3 CREATE-X, publicado no NEJM em 2017, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia ad-

juvante com capecitabina em pacientes com câncer de mama HER2-negativa com doença residual invasiva após o recebimento de quimioterapia neoadjuvante padrão contendo antraciclina, taxano ou ambos. A dose de capecitabina foi 2.500mg/m²/dia por 14 dias a cada 21 dias, por 6 a 8 ciclos após a cirurgia - a amostra foi composta por pacientes de origem oriental.

Os resultados demonstraram um ganho de sobrevida livre de doença (HR:0,70; IC 95%, 0,53 a 0,92; P=0,01) com até oito ciclos de capecitabina. Estratificando por subtipo molecular, observou-se um maior benefício para os tumores triplo negativos (HR:0.58, IC 95 %, 0.39 to 0.87, N=286), associado a esses dados houve também ganho de sobrevida global (HR:0.52; 95% CI, 0.30 to 0.90).

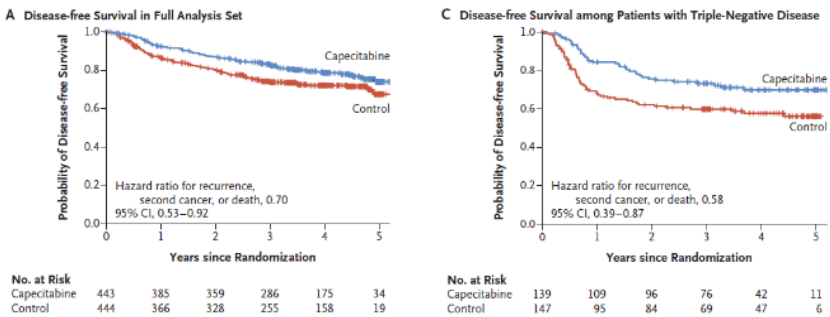


Fig. 2A e 2C. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.

Em 2019, foram publicados os resultados do estudo fase III GEICAM/2003-11-CIBOMA/2004, que, aos mesmos moldes do CREATE-X, tumores com doença residual invasiva, acima de 1 cm ou linfonodo positivo, foram randomizados para tratamento adjuvante com capecitabina versus observação, porém, apenas tumores subtipo triplo negativos foram incluídos, um total de 876 mulheres, de origem ocidental. O regime de capecitabina foram 8 ciclos, na dose de 2.000mg/m²/dia por 14 dias com 21 dias de intervalo. Contrariamente ao CREATE-X, não foi observada diferença significativa entre os braços em termos de SLD e SG. Após um seguimento de 7,3 anos, a taxa de SLD em 5 anos foi de 79,6% no braço da capecitabina adjuvante e 76,8% entre os pacientes que foram observados. A principal razão para justificar os resultados discrepantes aos do CREATE-X pode ter sido que as populações apresentavam características prognósticas diferentes; haja vista que a taxa de SLD do grupo controle do estudo do GEICAM/CIBOMA foi superior ao CREATE-X.

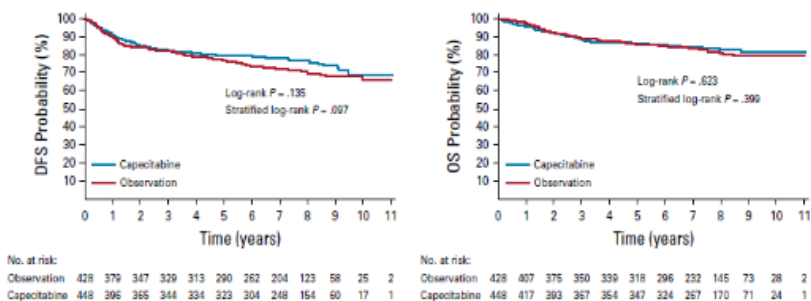


Fig.2A e 2B GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904

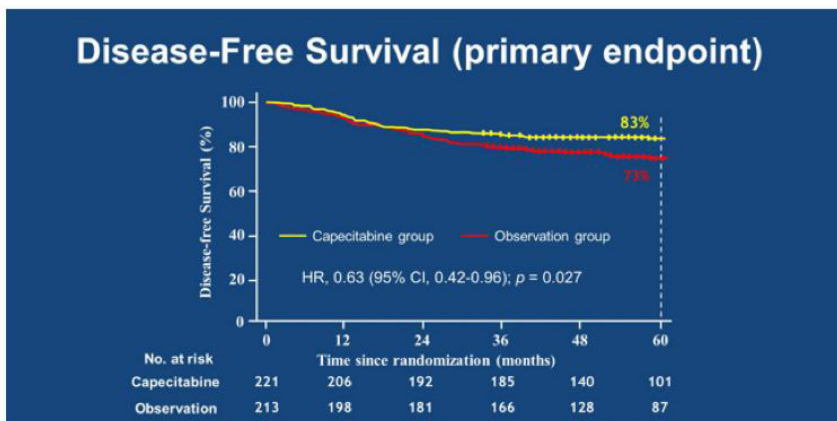
DISCUSSÃO

O objetivo de resposta completa patológica é hoje o grande alvo a ser atingido para as pacientes com câncer de mama triplo negativo. Quando este objetivo não é alcançado, ou seja, com doença residual após quimioterapia neoadjuvante, há um impacto negativo nas taxas de SLD e SG. Desta forma, estudos randomizados pós-tratamento neoadjuvante e pós-tratamento cirúrgico foram desenhados para melhorar as taxas de sobrevida.

A capecitabina, uma fluoropirimidina oral, foi a primeira droga testada neste contexto com dois estudos randomizados, o CREATE-X e o GEICAM/2003-11-CIBOMA/2004. O CREATE-X demonstrou benefício estatístico nas taxas de SLD e SG no grupo de tumores triplo negativos que receberam a capecitabina. No estudo GEICAM/2003-11-CIBOMA/2004 foi observado que a capecitabina adjuvante não atingiu os mesmos resultados do estudo anterior. O principal motivo para justificar estes resultados discrepantes é que as populações poderiam apresentar características biológicas diferentes, não observadas através dos dados anátomo-patológicos das amostras dos estudos. O fato é que a SLD do grupo controle estudo do GEICAM/CIBOMA foi muito superior ao do CREATE-X - respectivamente, 76,8% versus 56,1%.

Os resultados antagônicos dos estudos CREATE-X e GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 geraram um certo conflito de opiniões entre a expertise da mastologia oncológica. Porém, no Consenso de Saint Gallen 2019, foi optado por oferecer capecitabina adjuvante para doença residual invasiva em tumores triplo negativos.

juvante após doença residual com quimioterapia neoadjuvante, o estudo fase 3, randomizado SYSUCC 001, publicado na JAMA em 2020, apresenta resultados que reforçam o conceito da importância da capecitabina no tratamento adjuvante de modo geral. Este estudo foi desenhado para avaliar a eficácia e os eventos adversos da capecitabina em dose baixa como tratamento de manutenção, denominado “metronômico”, com a duração de 1 ano, após a conclusão da quimioterapia adjuvante convencional em tumores triplo negativos iniciais. Os resultados demonstraram que a capecitabina significativamente reduziu o risco de recorrência de 5 anos, as taxas de SLD foram 82,8% no grupo da capecitabina e 73,0% no grupo que não recebeu terapia adicional (HR: 0,64 [IC 95%, 0,42-0,95]). Tratamento com capecitabina também resultou em um número maior na SG, mas estatisticamente não significativo, 85,5% no grupo da capecitabina e 81,3% no grupo controle (HR: 0,75 [IC 95%, 0,47-1,19]).



ASCO 2020 Presentation .JAMA. doi:10.1001/jama.2020.23370
 Published online December 10, 2020.

Um método promissor, que está sendo discutido e testado, seria a individualização dos casos após a terapia neoadjuvante, através de uma avaliação da quantidade residual ou mínima de células tumorais circulantes (CTCs) ou DNA tumoral circulante (ctDNA) por meio de ensaios de “biópsia líquida” realizados no sangue periférico. Assim sendo, ofertando nessas pacientes uma terapia adicional, como a capecitabina, para reduzir as taxas de eventos. Talvez essa seja uma saída para evitar toxicidade e terapias desnecessárias naquelas pacientes sem células tumorais residuais, mesmo com doença residual invasiva.

CONCLUSÃO

O uso da capecitabina, como terapia adjuvante sequencial nas pacientes que não atingem resposta patológica completa após a quimioterapia neoadjuvante é o padrão recomendado nas principais diretrizes mundiais. Não há até o presente momento outra estratégia que tenha conseguido atingir o benefício demonstrado por essa droga nesse cenário.

O uso de capecitabina é indicado em pacientes com doença residual após quimioterapia neoadjuvante?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

92,6% SIM | 7,4% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 96,1% SIM | 3,9% NÃO

Daniel Luiz Gimenes

Oncologista Clínico do Centro Paulista de Oncologia / Grupo Oncoclínicas

Andrea Morais Borges

Oncologista Clínica do Centro Paulista de Oncologia / Grupo Oncoclínicas

Fanny Gueselha de Almeida Cascelli

Oncologista Clínica do Centro Paulista de Oncologia / Grupo Oncoclínicas

BIBLIOGRAFIA:

- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020 Jun 15;26(12):2838-2848.

-Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer

- after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147-59.
- Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020 Jan 20;38(3):203-213.
- Wang X, Wang S, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(1):50–58.
- Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol.* 2020; S0923-7534 (20) 43162-X.
- Balic M, Thomssen C, Würtlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2019 Apr;14(2):103-110.

RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: QUANDO INDICAR?

Gustavo Nader Marta e Felipe Cicci Farinha Restini

INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é caracterizado pela ausência de receptores hormonais, estrógeno e progesterona, somado a ausência de receptores para fator de crescimento epidermal humano 2, human epidermal growth fator 2 (HER-2). Este subtipo corresponde a, aproximadamente, 15% das neoplasias mamárias, caracteriza-se por uma doença de comportamento mais agressivo e é mais comum em pacientes jovens. Este tumor também pode ser relacionado à presença de mutações germinativas no gene supressor de tumor breast cancer 1 (BRCA1).

Contudo, apesar de o CMTN tenha o conhecido aspecto imuno-histoquímico, avanços em técnicas biomoleculares, estimuladas pelo The Cancer Genome Atlas (TCGA), vêm trazendo o entendimento de que este subtipo ainda possa ser subdividido em 4 categorias, sendo elas: receptores hormonais androgênicos, mesenquimas, imunossuprimido basal like e imuno ativados basal like.

Diversos estudos respaldam a indicação de radioterapia pós-operatória nos diferentes cenários do câncer de mama. No entanto, há ainda alguns questionamentos em relação às indicações de radioterapia em algumas situações clínicas especiais em pacientes com CMTN. Em resposta a isso, diversos estudos e revisões foram conduzidas no sentido de fornecer mais dados que possam esclarecer o impacto da radioterapia no controle locorregional, sistêmico e até em sobrevida dessas pacientes.

RADIOTERAPIA APÓS CIRURGIA CONSERVADORA DA MAMA

Com base na metanálise do Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), estabeleceu-se que pacientes submetidas à cirurgia preservadora da mama se beneficiam da realização de radioterapia adjuvante. O estudo demonstrou que, após 15 anos de seguimento, houve

um impacto positivo em controle locorregional e sobrevida ao câncer específica para as pacientes que receberam radioterapia quando comparado com o grupo que não recebeu o tratamento adjuvante. No entanto, este estudo não levava em consideração o perfil molecular dos tumores.

A metanálise de Moran et al. publicada na revista *Lancet Oncology* em 2015 traz resultados de diversos estudos respaldando a realização de radioterapia no cenário adjuvante. No entanto, é importante ressaltar que os estudos analisados apresentavam uma parcela de pacientes com CMTN e não foram desenvolvidos para analisar exclusivamente essa população, porém, na análise multivariada do estudo, identificou-se um impacto positivo em controle locorregional para as pacientes que receberam radioterapia. (RR de 0.49 0.33-0.73, $p= 0.0005$).

Neste mesmo sentido, Sjöström M et al., em 2017, com o estudo clínico randomizado, mostraram ganho estatisticamente significativo em termos de recorrência ipsilateral, locorregional e à distância e em sobrevida câncer específica com a realização de radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora em pacientes com CMTN. No entanto, esse estudo não foi realizado exclusivamente com essa população, sendo este achado fruto de uma análise de subgrupo contando com um total de 85 pacientes. Fortalecendo o racional de que há benefício na realização de radioterapia neste cenário, existe a análise populacional neozelandesa conduzida por Dixit A, et al. em 2019. Este estudo contou com 1.209 pacientes com CMTN em estágio T1-3 e N0-2 e mostra alguns achados relevantes. Dentre as 583 pacientes que receberam cirurgias conservadoras, demonstrou-se resultados como maiores taxas de controle locorregional, à distância e, aproximadamente, 20% de benefício em termos de sobrevida nas pacientes que receberam radioterapia.

POSSIBILIDADE DE OMISSÃO DA RADIOTERAPIA APÓS CIRURGIA CONSERVADORA EM PACIENTES IDOSAS

Com base no racional de que um subgrupo de pacientes mais idosas poderiam não se beneficiar do tratamento com radioterapia, alguns estudos clínicos foram conduzidos e publicados com o objetivo de avaliar o impacto da omissão da radioterapia nos desfechos oncológicos das pacientes.

Assim, pacientes com pelo menos 65 anos, com tumores apresentando receptores hormonais e lesões iniciais, até 3 cm, e que receberiam tamoxifeno, poderiam ser poupadas da realização de radioterapia. Os ensaios clínicos randomizados fase III mais relevantes que abordaram este assunto foram o CALGB 9343 e PRIME 2, os quais apresentaram resultados de não inferioridade para sobrevida global embora indicassem um aumento significativo nas taxas de recorrência ipsilateral. É importante

ressaltar que, nesses dois estudos, foram incluídas apenas pacientes com receptor hormonal positivo, não sendo, portanto, possível extrapolar os resultados para as pacientes com CMTN.

Com o intuito de responder à mesma questão, mas referente a pacientes com CMTN, alguns estudos de banco de dados norte-americanos foram desenvolvidos. Algan et al. ao avaliar 10.079 pacientes que receberam ou não radioterapia pós-cirurgia conservadora e que tinham mais de 70 anos, identificaram uma diferença importante para sobrevida global favorável ao grupo que recebeu radioterapia (66,4% versus 42,6%, $p < 0.001$).

De forma similar, Haque et al. com a avaliação retrospectiva de 8.526 pacientes com CMTN estágio inicial (T1-2 N0) chegaram à mesma conclusão de que a omissão de radioterapia neste grupo de pacientes acarretaria impacto negativo em sobrevida global em 5 anos (77,2% versus 55,3%, $p < 0,001$). Vale ressaltar, que na análise de subgrupo desse estudo, o benefício em sobrevida global para as pacientes que receberam radioterapia foi observado mesmo naquelas submetidas à quimioterapia ou muito idosas (≥ 80 anos).

De forma semelhante, estudo de Zhai et al. demonstrou após a avaliação de 5.372 pacientes idosas com CMTN estágio T1N0 que a omissão da radioterapia após cirurgia conservadora estava associada com uma menor sobrevida câncer específica e sobrevida global. Sendo assim, radioterapia deve ser realizada de rotina em pacientes idosas após cirurgia conservadora.

IRRADIAÇÃO PARCIAL DA MAMA APÓS CIRURGIA CONSERVADORA

Com base no ELIOT trial publicado em 2021 na The Lancet Oncology, mostrou altos índices de recorrências locorregionais em câncer de mama triplo negativo, cerca de 19%. Esse estudo nos mostra que, mesmo em estádios iniciais, o CMTN tem altas taxas de recorrência locorregional e não são as melhores candidatas à realização de radioterapia parcial da mama, esse fato está em concordância com as recomendações da The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) e American Society for Radiation Oncology (ASTRO)³¹.

RADIOTERAPIA APÓS MASTECTOMIA

De uma forma geral, há indicação de radioterapia após mastectomia em pacientes que apresentem tumores maiores de 5 cm, acometimento linfonodal e/ou margens positivas. Nesse cenário, baseado na metanálise de ensaios clínicos randomizados do Early Breast Cancer

Trialists' Collaborative Group, as pacientes que recebem radioterapia possuem melhores resultados em relação ao controle locorregional e sobrevida global.

A grande questão que se impõe nesse cenário é se a radioterapia deve ou não ser realizada em pacientes com diagnóstico de CMTN inicial (T1-2N0-mi) submetidas à mastectomia.

Neste sentido, alguns levantamentos de banco de dados analisaram pacientes em estágio T1-2 e que apresentavam acometimento nodal, mesmo que micrometastático até 2mm. Esses estudos reforçaram a indicação de radioterapia adjuvante após mastectomia com ganho, inclusive, em sobrevida câncer específica. É importante ressaltar que, em uma análise comparativa com outros subtipos, por exemplo tumores HER-2 positivos, essas pacientes mesmo recebendo radioterapia adjuvante possuem um pior prognóstico. Além disso, existem algumas metanálises em que foram avaliados desde séries retrospectivas como prospectivas que apontam para a mesma direção do benefício para as pacientes que receberam radioterapia.

Com base no racional de que pacientes que não receberiam radioterapia após mastectomia teriam maiores taxas de recorrência locorregional, Yao et al. avaliaram retrospectivamente 22.802 pacientes com CMTN. Dessas, cerca de 80% que receberam radioterapia apresentaram lesões T1-2, representando um benefício em sobrevida global (RR de 0.52, 95% CI = 0.48-0.57, $P < 0.001$).

No entanto, existem estudos que restringem o ganho de sobrevida global a pacientes com lesões T3, não identificando o mesmo benefício em outros grupos na ausência de acometimento nodal.

Existe um único ensaio clínico randomizado fase III em que 681 pacientes com CMTN estágio I e II foram alocadas após a mastectomia radical e recebem radioterapia e quimioterapia versus quimioterapia isolada. A radioterapia impactou positivamente em benefício em sobrevida livre de recorrência (88,3% versus 74,6%; $p=0,02$) e sobrevida global (90,4% versus 78,7%; $p=0,03$). Esse estudo possui algumas limitações e por isso os seus resultados não são amplamente aceitos na comunidade em geral. Isso pode ser constatado pelo fato de que os guidelines internacionais disponíveis (St. Gallen International Expert Consensus, American Society for Radiation Oncology, American Society of Clinical Oncology guidelines, European Society for Medical Oncology guidelines) não incorporaram o subtipo triplo negativo como critério exclusivo para a realização da radioterapia após mastectomia.

Assim sendo, a radioterapia após mastectomia em pacientes que não apresentariam indicação clássica ainda é tema de debate. No entanto, existem evidências de que, mediante julgamento clínico, o tratamento

deve ser considerado em paciente com doença em estágio inicial.

RESPOSTA PATOLÓGICA APÓS QUIMIOTERAPIA

Ainda não existem recomendações de omissão de radioterapia mesmo em um cenário de resposta patológica completa após a realização de quimioterapia. Exemplo disso seriam as recomendações do NCCN que fortemente recomendam a realização de radioterapia no cenário pós-mastectomia ou cirurgia conservadora, na presença de indicações clássicas pré-tratamento já descritas. Para elucidação deste cenário, existem estudos em andamento como NSABP-B51 que até o momento não foi publicado.

CONCLUSÕES:

1. De acordo com o exposto, conclui-se que em paciente com CMTN:
A) Radioterapia após cirurgia conservadora deve ser realizada de rotina
B) Não se deve omitir a radioterapia em pacientes idosas
C) Não se deve realizar radioterapia parcial da mama
2. Radioterapia após mastectomia:
A) Dever ser realizada de rotina para as indicações clássicas (tumores maiores de 5 cm, linfonodo positivo e/ou margens positivas)
B) Doença T1-T2, N0: tema controverso (considerar fortemente)

Imunoterapia na Neoadjuvância e Adjuvância dos Tumores Triplo Negativos

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

92,6% SIM | 7,4% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 96,1% SIM | 3,9% NÃO

Gustavo Nader Marta

Médico Titular do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês. Doutorado e Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Felipe Cicci Farinha Restini

Médico Residente do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês.

BIBLIOGRAFIA:

- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529. Epub 2010 Apr 19. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3543. PMID: 20404251; PMCID: PMC2881855.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24101045
- Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Oct;22(11):1233-9; discussion 1239-40, 1243. PMID: 18980022; PMCID: PMC2868264.
- Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, Eley JW. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1071-82. doi: 10.1007/s10552-009-9331-1. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19343511; PMCID: PMC4852686.
- Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK, Hortobagyi GN, Do KA, Mills GB, Meric-Bernstam F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 1;17(5):1082-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21233401; PMCID: PMC3048924.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, Savage MI, Osborne CK, Hilsenbeck SG, Chang JC, Mills GB, Lau CC, Brown PH. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Apr 1;21(7):1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25208879; PMCID: PMC4362882.
- Moran MS. Radiation therapy in the locoregional treatment of triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):e113-22. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71104-0. PMID: 25752562.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22019144; PMCID: PMC3254252.
- Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L, Holmberg E, Killander F, Kovács A,

Malmström P, Niméus E, Werner Rönnerman E, Fernö M, Karlsson P. Response to Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Different Breast Cancer Subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3222-3229. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7263. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28759347.

-Dixit A, Frampton C, Davey V, Robinson B, James M. Radiation treatment in early stage triple-negative breast cancer in New Zealand: A national database study. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019 Oct;63(5):698-706. doi: 10.1111/1754-9485.12933. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368670.

-Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20:4141-4149.

-Blamey RW, Chetty U, Bates T, et al. Radiotherapy and/or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: BASO II trial. *Eur J Cancer*. 2008;6:55. suppl.

-Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2615. Epub 2013 May 20. PMID: 23690420; PMCID: PMC3691356

-Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):266-73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5. Epub 2015 Jan 28. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):e105. PMID: 25637340.

-Algan O, Zhao YD, Herman T. Radiotherapy in Patients 70 Years and Older With Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):e99-e106. doi: 10.1016/j.clbc.2016.05.011. Epub 2016 May 13. PMID: 27292180.

-Haque W, Verma V, Hsiao KY, Hatch S, Arentz C, Szeja S, Schwartz M, Niravath P, Bonefas E, Miltenburg D, Brian Butler E, Teh BS. Omission of radiation therapy following breast conservation in older (≥ 70 years) women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Breast J*. 2019 Nov;25(6):1126-1133. doi: 10.1111/tbj.13443. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273872.

-Zhai Z, Zheng Y, Yao J, Liu Y, Ruan J, Deng Y, Zhou L, Zhao P, Yang S, Hu J, We B, Wu Y, Zhang D, Kang H, Dai Z. Evaluation of Adjuvant Treatments for T1 N0 M0 Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2021881.

-EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848. PMID: 24656685; PMCID: PMC5015598.

114 -Wang X, Xu Y, Guo S, Zhang J, Abe M, Tan H, Wang S, Chen P, Zong L. T1-

2N1M0 triple-negative breast cancer patients from the SEER database showed potential benefit from post-mastectomy radiotherapy. *Oncol Lett.* 2020 -Jan;19(1):735-744. doi: 10.3892/ol.2019.11139. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31897189; PMCID: PMC6924153.

-Zhang J, Wang XX, Lian JY, Song CG. Effect of postmastectomy radiotherapy on triple-negative breast cancer with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: a population-based study using the SEER 18 database. *Oncotarget.* 2019 Aug 27;10(50):5245-5252. doi: 10.18632/oncotarget.24703. PMID: 31497253; PMCID: PMC6718267.

-O'Rorke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jun;47:12-21. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.05.001. Epub 2016 May 11. PMID: 27214603.

-Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2852-8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4714. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670451; PMCID: PMC5073381.

-Yao Y, Chu Y, Xu B, Hu Q, Song Q. Radiotherapy after surgery has significant survival benefits for patients with triple-negative breast cancer. *Cancer Med.* 2019 Feb;8(2):554-563. doi: 10.1002/cam4.1954. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632300; PMCID: PMC6382720.

-Haque W, Verma V, Farach A, Brian Butler E, Teh BS. Postmastectomy radiation therapy for triple negative, node-negative breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019 Mar;132:48-54. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.012. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30825969.

-Kindts I, Buelens P, Laenen A, Van Limbergen E, Janssen H, Wildiers H, Weltens C. Omitting radiation therapy in women with triple-negative breast cancer leads to worse breast cancer-specific survival. *Breast.* 2017 Apr;32:18-25. doi: 10.1016/j.breast.2016.12.007. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28012411.

-Wang J, Shi M, Ling R, Xia Y, Luo S, Fu X, Xiao F, Li J, Long X, Wang J, Hou Z, Chen Y, Zhou B, Xu M. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol.* 2011 Aug;100(2):200-4. doi: 10.1016/j.radonc.2011.07.007. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21852010.

-Bernier J, Poortmans PM. Surgery and radiation therapy of triple-negative breast cancers: From biology to clinics. *Breast.* 2016 Aug;28:148-55. doi: 10.1016/j.breast.2016.05.014. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27318170.

-Horton JK, Jagsi R, Woodward WA, Ho A. Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jan 1;100(1):23-37. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.025. PMID: 29254776.

-Eleftherios P, Mamounas, Hanna Bandos, Julia R. White, Thomas B. Julian, Atif J. Khan, Simona Flora Shaitelman, Mylin Ann Torres, Frank Vicini, Patricia A. Ganz, Susan Ann McCloskey, Soonmyung Paik, Nilendu Gupta, X. Allen Li, Dominic J. DiCostanzo, Walter John Curran, Jr., Norman Wolmark. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces

invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC).

-Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Sangalli C, Luini A, Caldarella P, Venturino M, Sances D, Zurrida S, Viale G, Leonardi MC, Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):597-608. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33845035.

-Miranda FA, Teixeira LAB, Heinzen RN, de Andrade FEM, Hijal T, Buchholz TA, Moraes FY, Poortmans P, Marta GN. Accelerated partial breast irradiation: Current status with a focus on clinical practice. *Breast J.* 2019 Jan;25(1):124-128. doi: 10.1111/tbj.13164. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30525258.

CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

INTRODUÇÃO

Adriana Akemi Yoshimura e Máryam Arbach

A definição do câncer de mama em mulheres jovens sofre variação na literatura: mulheres atingidas pela doença abaixo de 40, 45 ou 50 anos de idade. No entanto, nos últimos anos tem-se utilizado com maior frequência a definição do câncer de mama em mulheres jovens como aquele que acomete pacientes abaixo dos 40 anos de idade.

A incidência da doença em mulheres jovens em países desenvolvidos é de cerca de 5-7%. Em alguns países em desenvolvimento, como no Oriente Médio e África, a incidência pode atingir até 20%. Há grande interesse em determinar se há fatores genéticos hereditários e/ou ambientais que possam interferir nesta incidência mais elevada nestas populações.

As pacientes ultrajovens, aquelas com menos de 30 anos de idade, e que têm câncer de mama, apresentam elevada mortalidade: o câncer de mama representa cerca de 5-7% das mortes por câncer nesta faixa etária.

Levantamento em banco de dados americano de vigilância, epidemiologia e resultados finais (SEER) especificamente em pacientes diagnosticadas com câncer de mama, entre 29 a 39 anos, no período de 1975 a 2015, demonstrou elevação da incidência nesta população: em 1975 observou-se 24,6/100.000 e, em 2015, 31,7/100.000 mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Em 2019, o SEER demonstrou nesta faixa etária 64,6/100.000 mulheres com câncer de mama, portanto, tendência mantida em elevação da incidência da doença nesta população ao longo dos anos.

No entanto, em países desenvolvidos, como, por exemplo, Estados Unidos da América (EUA), foi observado um aumento da sobrevida global (SG) e sobrevida específica (SE) por câncer de mama nestas mulheres em 5 anos: em 1975, a SG era de 72,2% e a SE, 74%; em 2015, a SG foi de 87,4% e a SE, 88,1%.

Possivelmente, o tratamento multidisciplinar padronizado para as pacientes nesta faixa etária, que apresentam características tumorais e particularidades biológicas próprias, propiciaram esse incremento na sobrevida ao longo das décadas.

No nosso país, um estudo prospectivo multicêntrico conseguiu demonstrar que, entre o período de janeiro de 2016 a março de 2018, a

incidência de câncer de mama abaixo dos 40 anos foi de 17% na população estudada.

No Estado de São Paulo, a Sociedade Brasileira de Mastologia- Regional São Paulo fez um estudo retrospectivo e multicêntrico que avaliou pacientes ultrajovens (com menos de 30 anos) tratadas pela doença no período de janeiro de 1991 a dezembro de 2019, que está prestes a ser publicado. Foi evidenciado, como na literatura mundial, que as pacientes apresentam tumores biologicamente mais agressivos em relação às pacientes de maior faixa etária: grande parte com maior grau histológico, maior proporção de tumores HER-2 superexpressos (24,4%) e tumores triplo negativos (22%, sem expressão de receptores hormonais e sem superexpressão de HER-2). Apresentavam também tumores diagnosticados em estágio clínico mais avançado, 45,1% estágio clínico III e 10,5% em estágio IV (metastático). Metade das pacientes receberam tratamento inicial com quimioterapia neoadjuvante; 70% delas receberam como tratamento cirúrgico a mastectomia; e 57% tiveram reconstrução mamária imediata. Infelizmente, na população estudada no nosso Estado, com seguimento médio de 41,5 meses, 25% das pacientes faleceram por câncer de mama.

Nosso levantamento também apontou uma realidade do nosso país, principalmente para as pacientes que têm diagnóstico e tratamento no sistema público de saúde: apesar de 26,8% das pacientes ultrajovens com câncer de mama terem familiares com câncer de mama (37,9% destes familiares afetados eram de 1o. grau), apenas 12,2% delas tiveram acesso a realização de teste genético hereditário que auxiliasse na identificação de mutações patogênicas, que lhe conferissem o maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Uma informação que poderia auxiliar na personalização de seu tratamento e na determinação de estratégias de prevenção primária em parentes de 1o grau, que também apresentassem mutação.

A personalização do tratamento cirúrgico, sistêmico, e a estratégia de seguimento do câncer de mama para estas mulheres têm o objetivo de proporcionar maior sobrevida livre de recidiva da doença e maior sobrevida geral, mas levanta também algumas necessidades:

- De considerar a realização do teste genético hereditário para identificação de mutações patogênicas que auxiliem na definição da estratégia do tratamento cirúrgico, local e sistêmico adequados para as pacientes que apresentem mutação;
- De lembrar da importância em discutir e oferecer a preservação de óvulos e/ou embriões para estas pacientes, já que muitas não tiveram filhos ou não completaram a prole, e o tipo de tratamento sistêmico e sua duração podem dificultar a fertilidade posterior da paciente tra-

- tada por câncer de mama nesta faixa etária;
- De considerar se a assinatura genética do tumor tem importância para auxiliar na determinação do tratamento sistêmico a que a paciente será submetida.

Os países que têm alcançado melhores prognósticos no tratamento das pacientes jovens com câncer de mama consideram fundamental a personalização do tratamento, a criação de protocolos específicos de tratamento para essas pacientes e a necessidade de equipe multidisciplinar atuando no tratamento. Isto proporciona maior chance para estas mulheres jovens alcançarem maiores taxas de cura e ainda terem maior qualidade de vida após o tratamento do seu câncer.

No dia 05/08/2021 foi realizada a reunião referente ao câncer de mama em jovens, com colegas mastologistas e oncologistas clínicos. Na ocasião contamos com os seguintes debatedores e com seus respectivos temas:

1) Dr. Felipe Cavagna - A preservação de fertilidade com congelamento de embriões/óvulos deve ser indicada em pacientes jovens?

2) Dra. Aricia Helena Rosa Giribela - As mulheres jovens com câncer de mama e sem mutação genética devem realizar mastectomia redutora de risco na mama contralateral?

3) Dra. Maria Isabel Achatz - As pacientes com menos de 45 anos devem realizar painel genético hereditário?

4) Dr. Giuliano Duarte - As assinaturas genéticas estão indicadas em mulheres com menos de 40 anos?

5) Dra. Laura Testa - O tratamento adjuvante deve ser diferente na mulher jovem?

Adriana Akemi Yoshimura

Mastologista pela Faculdade de Medicina da USP SP; Diretora da SBM-Regional São Paulo (2020-2022)

Máryam Arbach

Mastologista do Hospital Renascença Campinas - Grupo Intermédica

BIBLIOGRAFIA:

- Azim Jr HA, Partridge AH. *Biology of breast cancer in Young women. Breast Cancer Res.* 2014; 16 (4):427.
- Pollán M. *Epidemiology of breast cancer in Young women. Breast Cancer Res.* 2010; 123(1):3-6.
- Guo F, Kuo Y, Shlh YCT, Giordano SH, Berenson AB. *Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among US young women. Cancer.* 2018; 124(17): 3500-3509.
- Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, Philip M, Azizi A, Ambinder EB. *Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(1):209-217.
- Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J et al. *Advanced Stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study (GBCAM 0115). J Glob Oncol.* 2019;5:1-10.
- Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy K, Tamimi RM, Collins LC, et al. *Prognostic impact of the 21-gene recurrence score assay among young women with node-negative and node-positive ER-positive/HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol.* 2020;38(7):725-733.

A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE COM CONGELAÇÃO DE EMBRIÕES/ÓVULOS DEVE SER INDICADA EM PACIENTES JOVENS?

Felipe Andreotta Cavagna

INTRODUÇÃO

O câncer de mama tem frequência consideravelmente alta em pacientes em idade reprodutiva, acometendo cerca de 10% de mulheres abaixo dos 40 anos. Algumas destas mulheres manifestam desejo de gestar após o término do tratamento, especialmente as mais jovens e as nulíparas.

Este desejo porém pode ser frustrado após tratamento quimioterápico com drogas como ciclofosfamida, platinas, taxanos e antracíclicos, medicações gonadotóxicas abundantemente utilizadas contra o carcinoma mamário. Suas ações deletérias nos ovários resultam na depleção de folículos e consequentemente há possibilidade de comprometimento da fertilidade, fato nem sempre conhecido pela paciente.

Estimando o risco da paciente entrar em amenorreia / perder sua capacidade reprodutiva

A probabilidade de amenorréia e da posterior recuperação dos ciclos menstruais após o tratamento sistêmico citotóxico depende da reserva ovariana (RO) antes do tratamento e do tipo e duração da quimioterapia recebida.

A RO traduz a quantidade e qualidade dos oócitos da paciente, e depende de diversos fatores como idade, genética e influências externas. Ela pode ser avaliada através da dosagem do hormônio anti-Mülleriano (AMH) e contagem de folículos antrais. Naquelas com AMH mais elevados antes da quimioterapia há chance maior de não entrar em amenorreia e/ou recuperar os ciclos.

A idade é o principal fator influenciador da RO. Comparado com pacientes mais velhas, as mais jovens têm menos chance de evoluir com

amenorréia após um mesmo tratamento quimioterápico. A taxa de amenorréia induzida por quimioterapia está descrita na tabela 1, lembrando que retomar a menstruação não implica necessariamente recuperar a fertilidade.

Idade em anos	Entram em amenorréia	Retornam a menstruar após amenorréia
< 35	26% (IC 95% 12-43%)	50%
35 – 40	39% (IC 95% 31-58%)	30%
> 40	40% (IC 95% 71-83%)	15%

Tabela 1 – Porcentagem de pacientes que entram em amenorreia e posteriormente retomam a menstruação em relação à idade.

Em ovários de portadoras de mutações em BRCA, devido ao mecanismo de reparo de quebras de fita dupla de DNA prejudicado, há aparentemente um maior dano com o tratamento citotóxico e a subsequente perda acelerada da RO.

Como preservar o potencial reprodutivo das pacientes submetidas à terapia sistêmica citotóxica.

Existem diferentes técnicas utilizadas para preservar o potencial reprodutivo.

É bastante comum a utilização de análogos do GnRH durante a quimioterapia, na tentativa de manter o ciclo ovariano bloqueado e, consequentemente, minimizar os efeitos citotóxicos. Este método, porém, não deve ser utilizado isoladamente, já que, em muitas metanálises, sua eficácia em preservar a fertilidade é controversa.

Apesar da criopreservação de embriões ser a melhor maneira de preservar o potencial reprodutivo do casal, ela envolve questões éticas e legais em casos, por exemplo, de separação do casal ou morte de um dos cônjuges, devendo ser indicada apenas em casos específicos. Por esse motivo, o método mais utilizado é a criopreservação de oócitos, a qual tem seus resultados equiparados ao congelamento de embriões após o aperfeiçoamento nas técnicas de criopreservação: a vitrificação.

Para coletar esses oócitos, é necessário realizar um hiperestímulo ovariano controlado (HOC) com gonadotrofinas. Esta técnica é segura e

rápida, utilizando-se de protocolos específicos para câncer de mama, não se justificando ignorar os aspectos reprodutivos da paciente. São necessários cerca de 15 dias para todo o procedimento, já que se pode iniciar o HOC em qualquer fase do ciclo, adquirindo a mesma quantidade e qualidade de oócitos (random start), diferentemente de quando este método é utilizado apenas para fins reprodutivos, quando se deve aguardar o terceiro dia do ciclo para iniciar o hiperestímulo. O HOC é preferencialmente realizado logo após a cirurgia nos casos de tratamento sistêmico adjuvante e, no caso de neoadjuvância, deve-se individualizar a urgência de cada paciente para iniciar a terapia. Na maioria das pacientes, este tempo não prejudicará o prognóstico.

A principal preocupação em relação à segurança é o aumento dos níveis de estradiol. Normalmente, durante um HOC, o estradiol pode alcançar níveis acima de 2.000 pg/ml, sendo este valor próximo de 300 pg/ml em um ciclo normal. Não está claro se uma elevação por um período tão curto impactaria no prognóstico da paciente, mesmo assim, junto às gonadotrofinas, associa-se 5mg de letrozol durante todo o hiperestímulo, diminuindo drasticamente o pico para cerca de 450 pg/ml, nível próximo ao de um ciclo natural.

Quando a maioria dos folículos atinge cerca de 20 mm, é realizado o “trigger” com análogo agonista de GnRH, com a finalidade de amadurecer os oócitos, os quais são aspirados 36h depois. Conforme exposto anteriormente, pode-se manter o análogo agonista de GnRH durante todo o tratamento quimioterápico para tentar diminuir o impacto dessas drogas nos ovários. Os oócitos maduros são, então, criopreservados, para serem utilizados após o tratamento. No Centro de Referência da Saúde da Mulher, do Hospital Pérola Byington, em São Paulo, onde este procedimento é realizado frequentemente, a média de oócitos congelados é de nove, o que oferece, de uma maneira geral, aproximadamente 40% de chance de uma gestação futura. Este número de gametas criopreservados varia bastante de acordo com a resposta da paciente, sendo congelados mais de 30 em algumas mulheres, ou nenhum em outras.

Não existe tempo exato depois do término do tratamento para que paciente engravide. Cada caso deve ser avaliado em conjunto pelo oncologista, mastologista e o especialista em reprodução humana, levando em consideração a relação custo/benefício.

Em qual paciente preservar o potencial reprodutivo?

Nem todas as pacientes são candidatas à preservação da fertilidade. Analisam-se fatores ligados à paciente e à doença para a tomada de decisão.

Um dos fatores mais importantes é o estadiamento inicial da pa-

ciente. Mulheres com estadiamentos mais avançados, especialmente as metastáticas, não são o foco principal.

Além do estadiamento, a agressividade do tumor também deve ser levada em consideração. Quando o tumor tem crescimento extremamente rápido existe a necessidade de iniciar o tratamento sistêmico neoadjuvante o mais cedo possível e, apesar de todo o procedimento utilizado para a preservação da fertilidade ter duração relativamente curta, o que não afetaria o prognóstico na maioria das vezes, nestes casos selecionados, deve-se priorizar o tratamento da doença.

A idade da paciente é importante já que, apesar de não se tratar de um impedimento, após 35-40 anos, as técnicas de reprodução humana já não produzem os mesmos resultados quando comparadas a mulheres mais jovens. Por outro lado, mulheres muito jovens (abaixo de 30 anos) têm menor risco de evoluir para amenorreia e infertilidade comparadas com idades mais avançadas quando expostas a tratamento quimioterápico.

Devido à aparente maior suscetibilidade em evoluir com falência ovariana após quimioterapia, pacientes sabidamente portadoras de mutações genéticas têm grande benefício em criopreservar oócitos. Além de preservar o potencial reprodutivo, é possível posteriormente selecionar embriões não mutados para não transmitir essas alterações genéticas para a prole.

Estes fatores devem ser especialmente avaliados quando se trata de serviço público, no qual os recursos são mais escassos e devem ser aplicados com maior cuidado.

CONCLUSÃO

É fundamental que mastologistas e oncologistas orientem as mulheres jovens que serão submetidas a tratamento oncológico sobre os seus possíveis efeitos sobre sua fertilidade e conheçam as medidas que a medicina reprodutiva dispõe para minimizá-los, garantindo, assim, melhor qualidade de vida para essas pacientes.

Portanto, a preservação da fertilidade com congelamento de embriões/óvulos deve ser indicada em pacientes jovens?

Sim!

A preservação da fertilidade com congelamento de embriões/ óvulos deve ser indicada em pacientes jovens?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 100% SIM

Felipe Andreotta Cavagna

Mestre em ginecologia, obstetrícia e mastologia pela UNESP, Mastologista Coordenador da residência de mastologia; Diretor clínico do Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington; Professor da Universidade São Caetano do Sul - Campus São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

- Poorvu PD. *Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer.* *Cancer.* 2021 Apr 1;127(7):1021-1028. doi: 10.1002/cncr.33342. Epub 2020 Dec 1.
- Cavagna F. *A specific controlled ovarian stimulation (COS) protocol for fertility preservation in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy.* *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(4):290-294. doi: 10.5114/wo.2017.72395. Epub 2017 Dec 30.
- Silva C. *Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* *Hum Reprod.* 2016;31(12):2737-2749. doi:10.1093/humrep/dew224
- Martelli V. *Comparing the Gonadotoxicity of Multiple Breast Cancer Regimens: Important Understanding for Managing Breast Cancer in Pre-Menopausal Women.* *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2021; 13: 341-351. Published online 2021 May 24. doi: 10.2147/BCTT.S274283
- Vinita M. *Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts.* *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Feb 2;50(8):102080. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102080. Online ahead of print.

MASTECTOMIA CONTRALATERAL PROFILÁTICA (MCP) EM JOVENS NÃO MUTADAS

Aricia Helena Galvão Giribela

INTRODUÇÃO

Mulheres com história de câncer de mama têm maior risco de desenvolver um novo câncer contralateral. Esse risco é dependente principalmente de características genéticas, do tumor inicial e de outros fatores individuais.

As taxas de cirurgias preventivas contralaterais têm aumentado principalmente nos EUA e Europa, em grande parte por solicitação das mulheres. Esse fenômeno ocorre apesar da endocrinoterapia e imunoterapia mostrarem-se efetivas na redução do câncer contralateral.

A proporção de mulheres com câncer de mama estágio I-III que são submetidas a MCP aumentou de 1,8% em 1998 para 12,7% em 2012. Essa tendência é mais evidente em mulheres mais jovens (abaixo de 50 anos) onde as taxas de MCP podem atingir até 35%.

Até o momento, a MCP foi bem estudada e é recomendada para mulheres com mutações nos genes BRCA1/2 e alto risco familiar, geralmente considerado como mais que 2 parentes de primeiro grau com câncer de mama ou ovário. A equação risco-benefício desta cirurgia deve ser avaliada de forma individual respondendo aos principais medos da mulher com câncer.

REVISÃO DE LITERATURA

Risco de Câncer contralateral

Após um câncer de mama unilateral o risco de desenvolvimento de novo tumor contralateral varia a depender da idade, biologia tumoral e história familiar. As taxas de aparecimento de tumores contralaterais têm diminuído desde a introdução precoce da endocrinoterapia

O risco de câncer de mama contralateral (CMC) ainda não é tão bem calculado como o do tumor primário, mas em média é de 0,4% ao

ano, 1,9% em 5 anos e 4.6% em 20 anos.

Quando se considera o tipo de tumor, risco de CMC é de 0.25–0.4%/ano em mulheres com tumores positivos para receptor de estrogênio, tratados com tamoxifeno e 0.45–0.6%/ano para aqueles negativos para receptor de estrogênio negativo. A endocrinoterapia traz redução de chance de novo câncer universal, mas assim mesmo mulheres com menos de 30 anos ao diagnóstico têm risco absoluto de CMC em 10 anos de 3–8 % dependendo do status do receptor do tumor primário.

A quimioterapia citotóxica reduz o risco de tumor contralateral em até 30% e as novas terapias anti-HER-2 também contribuem para essas reduções - a combinação de quimioterapia com transtuzumabe é efetiva na redução de 43% dos CMC.

Em comparação com a população geral, o risco do câncer contralateral é 1.3 -1.9 vezes maior, permanecendo baixo. De forma inversa, o risco de metástases a distância atinge 10 -12% em 5 anos.

Uma história familiar de alto risco como 2 ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama ou ovário chega a duplicar o risco de câncer contralateral, possivelmente por fatores genéticos, ainda não compreendidos.

Destacam-se como outros fatores de risco como idade ao diagnóstico, histologia (lobular), alto grau, tamanho do tumor, status dos receptores, densidade mamária, índice de massa corpórea.

As sociedades americana e europeia usam 3 calculadoras de risco: “Manchester formula”, “CBCrisk” e “PredictCBC” para auxílio na indicação de cirurgia profilática contralateral.

A MCP pode ser considerada em mulheres com alto risco sem mutações, mas não aumenta a sobrevida global ou livre de doença para pacientes com câncer de mama unilateral, independente do seu estadió.

O risco vitalício de câncer contralateral é pequeno, principalmente em pacientes submetidas ao tratamento adjuvante. Numa população de baixo risco de CMC, o benefício absoluto é pequeno (por exemplo, numa mulher com RE+ o risco de CMC é de 5-8% em 20 anos e, portanto, a cirurgia contralateral evitará 2–3 CMC por 1000 tratadas).

DISCUSSÃO INDIVIDUALIZADA

As perguntas a seguir devem nortear a discussão individualizada médico-paciente, lembrando que se recomenda ao cirurgião apoio de equipe multidisciplinar e manifestar declaradamente sua opinião.

Haverá redução de mortalidade?

A resposta até o momento é não, mas há bastante controvérsia

nos estudos realizados com objetivo de obter essa resposta.

Haverá redução do risco de câncer contralateral?

Sim, mas a mulher tende a superestimar esse risco e deve ser orientada. A real redução do risco de CMC é da magnitude de 90-96% em mulheres sem predisposição genética. Num estudo da base de dados Cochrane, através de fórmulas matemáticas, encontrou 43 casos a menos a cada 10.000 pacientes após mastectomias bilaterais e 34 casos a menos a cada 10.000 pacientes por ano comparando a mastectomia bilateral com cirurgia conservadora.

O rastreamento poderá ser evitado com a cirurgia?

Provavelmente sim. Na grande maioria dos casos após a mastectomia o rastreamento monográfico pode ser evitado. O guideline atual do NCCN recomenda apenas anamnese e exame físico anualmente.

O uso da ressonância magnética de mamas pré-operatória aumentou nas últimas duas décadas, assim como a MCP. As razões dessa correlação são mal-entendidas: especula-se que além das pacientes entenderem a MCP como mais simples do que a realidade, a ressonância traga achados que reforcem ainda mais o desejo dessas mulheres de se livrar do rastreamento. As complicações e os riscos cirúrgicos pós-MCP são no mínimo dobrados.

Haverá melhor simetria?

A busca da simetria é um fator secundário que leva as mulheres a decidirem pela MCP. Dependendo do tamanho da mama e do tumor, além de sua localização, a simetria é mais fácil após a MCP. De forma interessante, nota-se alto índice de satisfação pelas mulheres após a MCP, apesar das complicações pelo menos dobrarem, dos efeitos sexuais e de mudança da imagem corporal - além da parestesia e mudança da temperatura da mama e tórax.

Influência do cirurgião

A decisão da paciente é largamente influenciada pela opinião do cirurgião. Katz e colaboradores em 2017 encontraram um índice de cirurgia profilática de 57,5% quando a opinião do cirurgião era a favor da MCP, em contraste, apenas 6,1% das mulheres foram operadas após a opinião negativa do mastologista. Apesar desses achados e do relacionamento entre médico e paciente, sugere-se a utilização de ferramentas sólidas para

o aconselhamento individualizado, como, por exemplo, o ASBrS guidelines e semelhantes.

As taxas de MCP aumentaram em todos os grupos etários, principalmente antes dos 40 anos, sugerindo que há uma taxa crescente de “overtreatment”, pois nesses grupos existem mulheres não mutadas e com cálculo de risco duvidoso ou baixo.

Deve-se desencorajar mulheres sem predisposição genética ou sem forte história familiar a realizar a MCP, principalmente se o objetivo for redução de mortalidade e de câncer contralateral.

O risco de câncer contralateral na população geral com câncer de mama é relativamente baixo (0.4%/ano), e mais baixo ainda que o risco de metástases a distância, mostrando a supervalorização do papel da cirurgia profilática. Há uma preocupação de que os riscos sejam maiores que os benefícios mesmo com as altas taxas de satisfação das mulheres operadas.

Apesar das questões consideradas, o objetivo é atender às preferências da mulher, e o médico tem um papel ético em facilitar o processo de decisão, tendendo sempre a melhor escolha possível.

A decisão compartilhada envolve um processo de explicação de prós e contras, a opinião do médico e ou equipe envolvida e um tempo de resposta da paciente com todo arsenal de cálculo de risco.

Esclarecer objetivos	Esclarecer percepções errôneas	Esclarecer possíveis malefícios
<ul style="list-style-type: none">•MCP reduz o risco de CMC para 0,4%•90% das mulheres não se arrependem•não há necessidade de mamografia de rastreamento•Diminui o medo•Boa satisfação com a reconstrução	<ul style="list-style-type: none">•o câncer de mama raramente se espalha de uma mama para a outra•Não há benefícios claros em sobrevida com a cirurgia	<ul style="list-style-type: none">•Maior tempo de recuperação•Maior risco de complicações cirúrgicas, principalmente quando há reconstrução•Impacto negativo em qualidade de vida, fertilidade e sexualidade•impossibilidade de amamentar•Risco de dor crônica•maior probabilidade de atraso do tratamento adjuvante sistêmico•Custo

Figura 1-Aconselhamento Parte 1

(Adaptado de Montagna e Morrow 2020)

Estimar e explicar o risco absoluto de câncer de mama contralateral (idade, teste genético, história familiar, biologia tumoral)

Discutir alternativas

- Receptor positivo = endocrinoterapia
- Seguimento personalizado com mamografia e provavel inclusão de ressonância

Aconselhamento Parte 2

(Adaptado de Montagna e Morrow 2021)

CONCLUSÕES:

O risco de câncer de mama contralateral é baixo e a mastectomia contralateral profilática não aumenta a sobrevida livre de doença. A relação risco-benefício deve ser bem esclarecida antes da indicação desta cirurgia. Aceita-se o desejo da paciente, mas a indicação dessa cirurgia deve ser baseada no melhor cálculo de risco disponível e contraposta à possibilidade de complicações e perdas na qualidade de vida da mulher.

A literatura não apresenta recomendação específica para mulheres jovens não mutadas até o momento, mas sugere aconselhamento detalhado, individualizado e multidisciplinar.

Mastectomia Contralateral Profilática (MCP) em jovens não mutadas

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

88,9% NÃO | 11,1% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 93,2% NÃO | 6,8% SIM

Aricia Helena Galvão Giribela

Doutorado em Medicina pelo departamento de Ginecologia da FMUSP; Exerce atividades de assistência, ensino e pesquisa na FMUSP; Assistente Doutora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo setor de Mastologia

BIBLIOGRAFIA:

- Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg.* Mar 2017;
- Montagna G, Morrow M Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer: what to discuss with patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Mar;20(3):159-166.
- Scheepens JCC, Veer LV, Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast.* 2021 Apr;56:61-69.
- Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Additional Considerations and a Framework for Shared Decision Making. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3106-3111. doi:10.1245/s10434-016-5408-8

INDICAÇÃO DE TESTE GENÉTICO EM MULHERES JOVENS

Maria Isabel Achatz e Natália Polidoro

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 10% a 25% dos cânceres de mama são hereditários. A identificação de variantes patogênicas (VP) germinativas em genes de alta e moderada penetrância que predispõem ao câncer de mama permite a implementação de estratégias de redução de risco e detecção precoce. Diretrizes nacionais e internacionais foram originalmente estabelecidas para ajudar a identificar os pacientes que tinham uma alta probabilidade de se beneficiar de testes genéticos que procuraram apenas mutações BRCA 1/2.

Inicialmente, o custo da testagem era excessivo e poucos tinham acesso, pois os planos de saúde não cobriam. Ao longo dos anos, o custo do teste caiu drasticamente e o acesso à avaliação genética tornou-se mais viável. Além disso, estudos com grandes coortes de pacientes portadoras de mutações demonstraram benefícios quanto à redução da morbimortalidade por câncer de mama em pacientes que tinham a identificação de uma variante patogênica. No Brasil, o acesso à avaliação de risco de câncer e testes genéticos é limitado a critérios da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

REVISÃO DE LITERATURA

Sensibilidade dos critérios para testagem genética em pacientes com câncer de mama:

Evidências sugerem que a incidência de variantes patogênicas na população é maior do que inicialmente suspeitada. As diretrizes atuais que definem quem deve receber a indicação da realização de teste genético em mulheres com câncer de mama apresentam sensibilidade satisfatória para variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2. No entanto, ao avaliar um painel mais amplo de genes relacionados à predisposição genética para câncer de mama, os critérios apresentam menor sensibilidade.

Beitsch et al. realizaram estudo avaliando 959 mulheres com câncer de mama, submetidas a um painel de 80 genes de predisposição hereditária ao câncer. Destas, 479 (49,95%) preenchem critérios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para testagem genética, e 480 (50,05%) não fechavam critério para testagem. No total, 83 (8,65%) das pacientes tinham uma variante patogênica (VP). Destas, 9,39% apresentavam critérios, e 7,9% não apresentavam, sem diferença estatística entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram reportados por Yadav et al. (figura 1), que analisaram 3.907 mulheres com câncer de mama - 1.872 (47,9%) atendiam aos critérios da NCCN. Com análise de painel de 9 genes, estas se mostraram mais propensas a serem portadoras de uma VP em comparação a mulheres que não atendiam aos critérios (9,0% v 3,5%; $p=0,001$). Das que não atendiam os critérios ($n = 2.035$), 14 (0,7%) tinham variantes patogênicas em BRCA1 ou BRCA2. A sensibilidade dos critérios do NCCN foi de 70% para 9 genes de predisposição e 87% para BRCA1 e BRCA2, com especificidade de 53%. A expansão dos critérios da NCCN para incluir todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama ≤ 65 anos de idade alcançaria sensibilidade de 90% para os 9 genes de predisposição e 98% para VP em BRCA1 e BRCA2.

Para entender melhor o impacto de diferentes critérios para testagem genética, a Mayo Clinic analisou o desempenho dos critérios da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) com testagem universal orientada pela Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama (ASBrS) em 3.907 pacientes com câncer de mama, a partir de painel de 9 genes de predisposição para câncer de mama. Mulheres que atendiam aos critérios da NCCN (47,9%) eram mais propensas a carregar uma VP (5% vs 0,7% para BRCA1 / 2, 5,7% vs 1,4% para os 6 genes e 9% vs 3,5% para os 9 genes; $p < 0,01$ para todos os grupos). No entanto, os critérios NCCN falharam em identificar 13,1% das VP em BRCA1 e BRCA2, e 29,9% nos 9 genes.

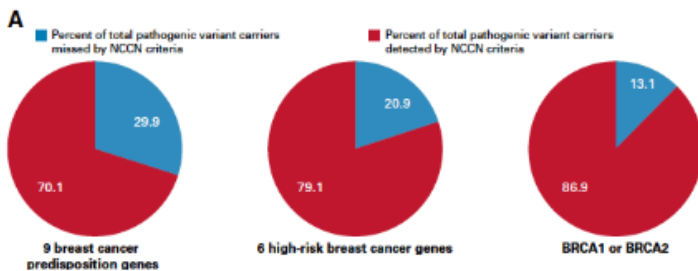


Fig 1: Avaliação da sensibilidade dos critérios NCCN para identificação de VP
 Fonte: Yadav et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer J Clin Oncol 38:1409-1418

Idade e prevalência de VP

Atualmente, o critério do NCCN para pacientes baseado apenas na idade é de 45 anos. Estudos anteriores mostram que a prevalência de pacientes que possuem apenas este fator é de 1.7%.

Idade ao diagnóstico do câncer de mama como critério para teste também foi avaliada no estudo da Mayo Clinic. Comparado a testes baseados apenas nos critérios NCCN, testando todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama aos 65 anos, e apenas aquelas que atenderam aos critérios da NCCN, se fossem diagnosticado após a idade de 65 anos, melhorou a sensibilidade de detecção de um PV de 94,8% para 6 genes de alto risco e para 98,1% para BRCA1/2. Comparado aos critérios do AS-BrS para testar todas as mulheres com câncer de mama, esta abordagem levou a uma diminuição de 21% no número de mulheres que precisavam ser testadas.

A prevalência de VPs e a sensibilidade e especificidade dos critérios NCCN para várias idades coortes foram relatados. A prevalência aumenta quanto mais jovem a paciente for no diagnóstico de câncer de mama (figura 2). Reduzir a idade diminui a sensibilidade, mas aumenta a especificidade, o que pode advogar a favor de melhor custo-efetividade.

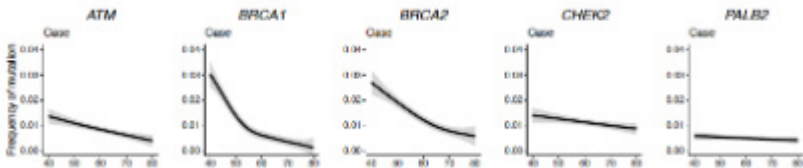


Figura 2: Frequência de VP nos genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB2 comumente mutados por idade. (Estudo CARRIERS)

Fonte: Supplement to: Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936

Importância do diagnóstico de VP germinativas em pacientes com câncer de mama:

Câncer de mama contralateral (CBC)

O diagnóstico de VP pela testagem genética é fator essencial para a estratificação de risco de CBC. Estudos comprovam que o risco de câncer de mama contralateral em pacientes com VP em genes de alto risco é significativamente maior. Uma coorte prospectiva de 6.036 pacientes

com VP em BRCA1 e 3820 em BRCA2 (5.046 não afetadas e 4.810 com câncer de mama ou de ovário) demonstrou risco cumulativo de CBC em 20 anos após o diagnóstico de câncer de mama de 40% (IC: 35% a 45%) para BRCA1 e 26% (IC: 20% 33%) para portadoras de BRCA2. Este risco é ainda maior em pacientes com câncer de mama ≤ 35 anos e também está presente em VP em outros genes como o TP53. Uma coorte de 397 mulheres com VP em BRCA1, BRCA2 e TP53 relatou taxas anuais de CBC de 7,03% para TP53, 3,57% para BRCA1 e 2,63% para BRCA2. Isso configura um risco cumulativo de CBC em 20 anos de 56,6% para BRCA1, 45,3% para BRCA2 e 82,4% para TP53.

A decisão sobre a realização de mastectomia contralateral profilática (CPM) deve ser baseada na idade das pacientes e na expectativa de sobrevida ao tumor inicial. Estudos já demonstram melhora da sobrevida com a realização de COM. Uma coorte multicêntrica holandesa, selecionou 583 pacientes com câncer de mama unilateral associadas aos genes BRCA 1 e BRCA 2. 242 pacientes (42%) foram submetidas à CPM e 341 pacientes (58%) permaneceram sob vigilância. No grupo que realizou CPM, quatro pacientes desenvolveram CBC (2%), contra 64 pacientes (19%) no grupo de vigilância ($p < 0,001$). A mortalidade foi menor no grupo CPM do que no grupo de vigilância (9,6 e 21,6 por 1.000 pessoas-ano de observação, respectivamente); HR de 0,49, (0,29-0,82). O benefício na sobrevida foi especialmente observado em pacientes com diagnóstico de < 40 anos, em pacientes com tumores com grau de diferenciação 1/2, sem fenótipo triplo negativo, e em pacientes não tratados com quimioterapia adjuvante.

Indicação de terapia sistêmica paliativa e adjuvante

Nos últimos anos diversos estudos demonstraram que pacientes com VP em BRCA1 e BRCA2 são mais sensíveis e podem se beneficiar de terapias sistêmicas diferenciadas.

Um estudo randomizado comparou a monoterapia com Olaparibe com a quimioterapia padrão em pacientes com uma mutação germinativa de BRCA e câncer de mama HER2 negativo metastático. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi significativamente maior no grupo de Olaparibe que no grupo de terapia padrão (7,0 meses vs. 4,2 meses; HR = 0,58, $p < 0$) intervalo de confiança de 95%, 0,43 a 0,80; $P < 0,001$). A taxa de resposta foi de 59,9% no grupo de Olaparibe e 28,8% no grupo de terapia padrão.

Outro estudo da fase II, que avaliou as pacientes com VP germinativa em PALB2 a este grupo, também demonstrou resultados positivos em taxa de resposta objetiva para uso de PARPi em pacientes com tumores metastáticos HER2 negativos. Mais estudos ainda serão necessários para

alterar a conduta, mas já há indícios que VP não BRCA1/BRCA2 também podem se beneficiar do uso de PARPi no cenário metastático.

Já em pacientes com VP em BRCA1 e BRCA2 e câncer de mama inicial e tumores HER2 negativo, em 2021 foram publicados os resultados do OlympiA trial que comparou Olaparib adjuvante após cumprimento de terapia neoadjuvante versus placebo. O uso de PARPi adjuvante foi associado com melhora significativa da sobrevida livre de doença (DFS) 85.9% vs 77.1% [HR 0.50 (0.41-0.82)]. Em resposta a estes dados, a ASCO publicou uma atualização de sua diretriz incluindo o uso de Olaparib por 1 ano em casos selecionados de pacientes com doença HER2 negativa e VP em BRCA1 e BRCA2.

Testagem em cascata

Testagem em cascata é uma alternativa para screening populacional com finalidade de identificar portadoras não afetadas de PV. Ela se inicia após o diagnóstico de um familiar com VP. A identificação de indivíduos com VP sem história pessoal de câncer é uma grande oportunidade de redução da morbimortalidade por câncer de mama hereditário, pois ao ser identificada uma VP de alto risco para câncer de mama em uma mulher sem história pessoal de câncer, esta será orientada a realizar rastreamento de alto risco e/ou medidas de redução de risco, como a mastectomia profilática bilateral, quando indicada.

Recomendações para o avanço do diagnóstico de câncer de mama hereditário no Brasil e diferenças entre diretrizes

Em 2020 foi publicada uma revisão por especialistas brasileiros abordando as barreiras que limitam o acesso ao teste genético para indivíduos com suspeita de câncer hereditário de mama e ovário (HBOC). Teste genético não está disponível no sistema público de saúde.

Por meio de uma revisão das etapas de diagnóstico e gerenciamento do HBOC foram propostas recomendações específicas e realistas para melhorar o acesso ao diagnóstico precoce, gerenciamento de risco e atendimento ao HBOC específicas para o Brasil. As diretrizes de diversas entidades para indicação de testagem genética de pacientes com câncer de mama de acordo com a idade ao diagnóstico estão resumidas na tabela 1:

NNCN 1.2021	ASBrS 2015	SBM 2018	ANS	Achatz et Al
<p>≤ 45 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>46 – 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IIF limitada ou desconhecida - Múltiplas tumores primárias - 1 familiar próximo com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata 	<p>Todas as mulheres com câncer de mama.</p>	<p>≤ 45 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>≤ 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 tumores primários de mama; - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama em qualquer idade - IIF limitada ou desconhecida; - ≥ 1 familiar próximo com câncer de pâncreas ou câncer de próstata Gleason ≥ 7; 	<p>≤ 35 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>≤ 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Segundo tumor primário de mama; - 1 familiar de 1^o, 2^o, ou 3^o graus com câncer de mama ou ovário; 	<p>≤ 45 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>46 – 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IIF limitada ou desconhecida - Segundo tumor primário - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama - 1 familiar próximo com câncer de próstata Gleason ≥ 7
<p>≥ 51 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama - ≥ 50 anos, câncer de mama masculino, câncer de ovário, câncer de pâncreas ou câncer de próstata metastático. - ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama na família. - ≥ 2 familiares próximos com câncer de mama ou próstata 	<p>≥ 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama tipo negativo 	<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 familiares próximos com câncer de mama - ≥ 60 anos: - ≥ 1 familiar próximo com câncer de ovário, trompa ou peritônio; - ≥ 2 familiares próximos com câncer de pâncreas ou câncer de próstata Gleason ≥ 7; - câncer de mama masculino; - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama masculino; - Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família. 	<p>≥ 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama tipo negativo 	<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama masculino; - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama ≥ 50 anos; - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama masculino, câncer de ovário, câncer de próstata ou câncer de pâncreas; - ≥ 2 parentes próximos com câncer de mama em qualquer idade; - Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família.
<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama masculino; - patologia metastática para definir tratamento com RHRP - Patologia com tumores Iliel² para definir adjuvância com aliparib - Tumores tipo negativo - CLI com IIF de câncer gástrico difuso - Patologia masculino - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama masculino - Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família. 				

Tabela 1: Diretrizes de indicação de testagem genética de pacientes com câncer de mama de acordo com a idade ao diagnóstico.

DISCUSSÃO

A idade de corte para testagem genética para síndromes hereditárias de predisposição de pacientes com câncer de mama é um importante fator na sensibilidade destes exames. Aumentar a idade de corte aumenta a sensibilidade e a identificação de VP.

O aumento da taxa de diagnóstico é de suma importância uma vez que o não diagnóstico de uma VP germinativa pode impactar na avaliação do risco de recidiva ipsilateral e de tumores contralaterais. A identificação de VP é essencial para a definição da melhor terapia cirúrgica (mastectomia vs cirurgia conservadora) e avaliação da indicação de mastectomia contralateral profilática. As pacientes precisam ser aconselhadas a tomar decisões ao serem informadas sobre mastectomia contralateral, guiadas pela expectativa de vida de seu tumor índice.

Além de guiar a abordagem cirúrgica, o não diagnóstico de uma VP pode acarretar em omissão de terapia sistêmica paliativa e adjuvante

com PARPi, o que pode levar à piora do prognóstico das pacientes.

A identificação de uma paciente (caso index) com VP germinativa ativa a testagem em cascata, o que impacta diretamente na morbimortalidade por câncer de mama de familiares não afetados por câncer de mama.

Existem diversas variações entre as diretrizes atuais quanto ao corte para testagem universal de pacientes com câncer de mama. A avaliação de pacientes com diagnóstico de câncer de mama <45 anos já é indicada pelo NCCN, SBM e por consórcio de pesquisadores brasileiros. Para melhor manejo destas mulheres, é preciso criar estratégias públicas de acesso à testagem genética no Brasil pelo SUS, bem como promover atualização nas indicações cobertas pela ANS.

CONCLUSÃO

Sim. Todas as pacientes diagnosticadas com câncer de mama ≤45 anos devem ser referenciadas para aconselhamento e testagem genética.

Indicação de teste genético em mulheres jovens

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

88,9% SIM | 11,1% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 90,4% SIM | 9,6% NÃO

Maria Isabel Achatz

Maria Isabel Waddington Achatz, M.D., M.Sc., PhD. Médica, Geneticista, Coordenadora da Unidade de; Oncogenética do Hospital Sírio-Libanês. Former PI at Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA. Título de especialista em Genética pela Sociedade Brasileira de Genética Médica. Mestrado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente; Doutorado em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Natália Polidoro

Mastologista no Hospital Sírio-Libanês; Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo; Doutoranda em Oncogenética pelo IEP do Hospital Sírio-Libanês

BIBLIOGRAFIA:

- Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2020 Mar 03;*
- A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. New England Journal of Medicine. 2021 Feb 04;*
- Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. JCO Global Oncology. 2020 Mar 10;*
- Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. Annals of Surgical Oncology. 2019 Jul 24;*
- Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021 Ago 11.*

AS ASSINATURAS GENÉTICAS ESTÃO INDICADAS EM MULHERES ABAIXO DE 40 ANOS?

Giuliano M. Duarte e Priscila Marshall

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Mulheres jovens (<40 anos) representam em torno de 4 a 15% do total dos casos de câncer de mama. Frequentemente, apresentam tumores mais agressivos e diagnosticados tardiamente, já que estão fora da faixa etária de rastreamento. Devido ao pior prognóstico, comparado às mulheres mais idosas, há uma tendência em receberem tratamentos mais agressivos, baseados principalmente no uso de quimioterapia. Entretanto, sabemos que o tratamento citotóxico traz um grande impacto na qualidade de vida das jovens, levando à infertilidade, falência ovariana, sintomas de menopausa, alteração na sexualidade, além dos eventos adversos inerentes ao quimioterápico. Dessa forma, o uso das Assinaturas Genéticas pode ser uma ferramenta auxiliar na indicação da necessidade de tal terapia nesse grupo de pacientes.

O uso de Assinaturas Genéticas no câncer de mama tem como objetivos fundamentais a informação prognóstica e a predição do benefício da quimioterapia. Na prática clínica, a solicitação das assinaturas auxilia na decisão de oferecer ou não quimioterapia a pacientes com câncer de mama do tipo Luminal, já que pacientes com tumores HER-2 e triplos negativos, na sua grande maioria, receberão o tratamento quimioterápico. Contudo, sua aplicabilidade em mulheres abaixo de 40 anos tem gerado grandes controvérsias.

As principais assinaturas genéticas disponíveis no mercado são: Oncotype DX (21 genes), MammaPrint (71 genes), Prosigna (50 genes), EndoPredict (12 genes) e Breast Cancer Index (BCI). Todas demonstraram, em estudos retrospectivos, trazer informação prognóstica em mulheres com câncer de mama. Contudo, somente as duas primeiras foram estudadas em ensaios clínicos prospectivos randomizados (Nível 1 de evidência), comparando grupos que usaram ou não quimioterapia adjuvante. A seguir, discutiremos tais ensaios clínicos, tentando extrair o que foi avaliado em mulheres jovens.

REVISÃO DA LITERATURA

O estudo MINDACT recrutou 6.693 mulheres com câncer de mama inicial, incluindo pacientes HER-2 positivos, triplo negativos e com linfonodos positivos. As pacientes foram categorizadas em 4 grupos com base no risco clínico (dado pelo Adjuvant! Online) e no risco genômico (dado pelo Mammaprint) em: 1) baixos riscos clínico/genômico, 2) altos riscos clínico/genômico, 3) baixo risco clínico e alto risco genômico, 4) alto risco clínico e baixo risco genômico. O primeiro grupo recebeu endocrinoterapia sem quimioterapia, o segundo recebeu quimioterapia e os grupos de riscos discordantes foram randomizados para receber ou não quimioterapia.

Com seguimento médio de 5 anos, os dados apresentados numa primeira publicação em 2016 mostraram não haver benefício no tratamento citotóxico nos grupos de riscos discordantes. Diante disso, podemos concluir que não há indicação da solicitação da assinatura de 71 genes para pacientes com baixo risco clínico. Importante salientar que, atualmente, o site Adjuvant! Online não está mais disponível para definição do risco clínico, conforme usado no trial. No entanto, foi apresentada uma forma prática para classificação do risco clínico baseada no status de axila, tamanho do tumor e grau histológico. Dessa forma, considera-se de alto risco clínico todas as pacientes com linfonodo positivo (exceto grau 1 e tumor <2cm) e pacientes com linfonodo negativo quando tem tumor >3cm e grau 1, tumor >2cm e grau 2 e tumor >1cm e grau 3.

Em 2021, foi publicada uma atualização do MINDACT após 8 anos de seguimento juntamente com uma análise exploratória por idade. Os resultados confirmaram não haver benefício da quimioterapia nos grupos de riscos discordantes na população geral do estudo. Porém, nas mulheres com 50 anos ou menos, alto risco clínico e baixo risco genômico houve uma melhor sobrevida livre de metástase a distância naquelas que receberam quimioterapia (Figura 1).

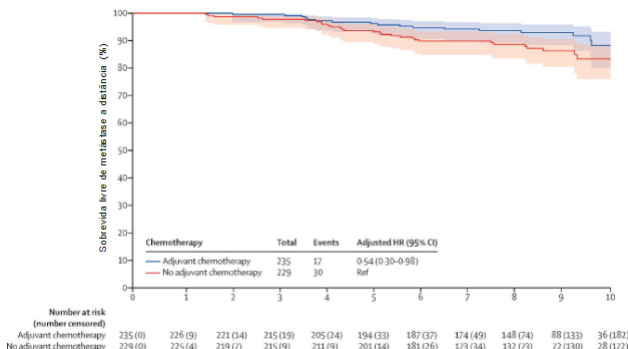


Figura 1. Sobrevida livre de metástase a distância em mulheres ≤ 50 anos, Alto risco clínico e Baixo risco genômico pelo Mamma-Print

Adaptado de Piccart M et al. Lancet Oncol 2021

O benefício começou a ser demonstrado a partir do 4º ano de seguimento e isso fez os autores levantarem a hipótese de que a ação da quimioterapia não seria somente citotóxica, mas também promotora de uma falência ovariana precoce e, assim, agiria potencializando a endocrinoterapia.

O estudo TAILORx incluiu 9.719 mulheres com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, com axila negativa e que realizaram o Oncotype DX para determinação do Recurrence Score (RS). As pacientes foram classificadas em 3 grupos baseado no RS: ≤10 – risco baixo; 11-25 – risco intermediário; e ≥26 – risco alto. Receberam apenas endocrinoterapia as pacientes de risco baixo e quimioendocrinoterapia as de risco alto. O grupo intermediário foi randomizado para receber ou não quimioterapia, além da endocrinoterapia.

Uma primeira publicação em 2015 apresentou os dados do grupo com RS ≤10 mostrando excelentes taxas de sobrevida global (98% após 5 anos). Em 2018, foram publicados os dados do grupo com RS intermediário, mostrando não haver benefício da quimioterapia com 8 anos de seguimento. Contudo, quando realizada uma análise por faixas de RS, a quimioterapia demonstrou menores taxas de recorrência nas mulheres ≤50 anos com RS entre 16-20 e acentuadamente entre 21-25 (Figura 2).

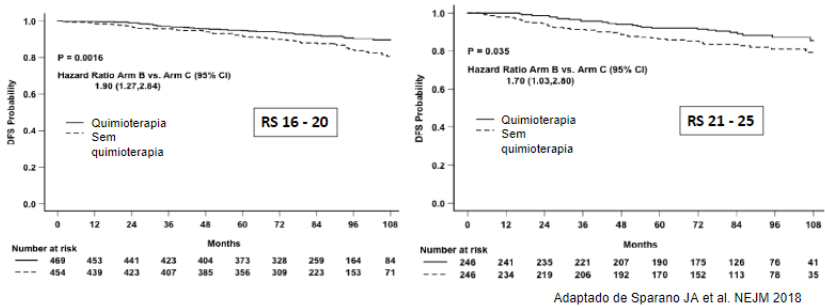


Figura 2. Sobrevida livre de doença em mulheres ≤ 50 anos e Oncotype DX com RS 16 - 25

Dessa forma, os autores não recomendam deixar de oferecer tratamento citotóxico para esse subgrupo.

Em 2019, uma nova publicação do TAILORx trouxe uma análise dos dados incorporando o risco clínico (o mesmo usado no MINDACT) ao RS. Foi verificado que o risco clínico adicionou informação prognóstica ao RS, mas não foi preditivo do benefício da quimioterapia. Em mulheres ≤50 anos com RS intermediário, o uso ou não de quimioterapia foi associado à taxa de recorrência a distância em 9 anos similar quando o risco clínico era baixo (3.9% x 4.7%, respectivamente), porém a taxa de recor-

rência a distância foi menor no grupo que recebeu quimioterapia quando risco clínico era alto (6.1% x 12.6%, respectivamente). Um outro dado importante foi que as pacientes jovens com ≤ 50 anos e RS ≤ 10 tiveram taxas de recorrências muito baixas (1.8%) em 9 anos, independentemente do risco clínico.

O estudo RxPONDER recrutou mulheres com câncer de mama, receptor hormonal positivo, HER-2 negativo e axila comprometida (1 a 3 linfonodos). Foi usado o Oncotype DX, 5.015 tinham RS ≤ 25 e foram randomizadas em 2 grupos: quimioterapia ou quimioendocrinoterapia. Os resultados iniciais foram apresentados recentemente após seguimento de 5 anos. Observou-se que a sobrevida livre de doença invasiva foi semelhante com ou sem quimioterapia nas mulheres pós-menopausa. No entanto, nas pacientes pré-menopausa, que na sua maioria são ≤ 50 anos, a sobrevida foi menor usando quimioterapia (Tabela 1).

	Quimioterapia + Endocrinoterapia	Endocrinoterapia	HR (95% IC)	p
Pós-menopausa	91.9%	91.6%	0.97 (0.78–1.22)	0.82
Pré-menopausa	94.2%	89.9%	0.54 (0.38–0.76)	0.00004

Adaptado de Kalinsky K et al. SABCs 2020

O benefício da terapia citotóxica foi mais acentuado em pacientes pré-menopausa com RS entre 14-25 quando comparada às com RS 0-13 (6.2% x 3.9%, respectivamente).

No RxPONDER apenas uma minoria das pacientes pré-menopausa recebeu supressão ovariana, e o questionamento que fica é se uma endocrinoterapia otimizada teria o mesmo resultado que a quimioterapia nesta população. O fato é que a quimioterapia trouxe benefício e, assim, em mulheres na pré-menopausa com linfonodos positivos, talvez o Oncotype DX não seja útil na prática clínica.

DISCUSSÃO

O MINDACT, TAILORx e RxPONDER trouxeram evidências fortes do papel do MammaPrint e Oncotype DX como ferramenta útil para auxiliar na decisão da indicação de quimioterapia adjuvante. Por outro lado, as avaliações por idades destes trials não foram pré-planejadas, o que dificulta o poder de análise por incluir um número pequeno de casos em cada subgrupo. De fato, no TAILORx apenas 4.6% das mulheres tinham menos que 40 anos e no MINDACT apenas 1.8% tinham menos que 35

anos. Portanto, as pacientes jovens foram sub-representadas nos ensaios clínicos e analisadas conjuntamente às mulheres de 40 a 50 anos.

Sabemos que mulheres <40 anos têm um comportamento diferente das entre 40-50 anos, principalmente no que diz respeito às incidências de falência ovariana causada pela quimioterapia. Dados mostram que as mais jovens têm taxas de amenorreia de 6 a 10% comparadas com 40 a 50% das mais velhas. Isso pode ter influenciado nos resultados dos estudos no que tange ao benefício da quimioterapia, tendo um efeito causador de supressão ovariana. Isso fica evidente numa análise do TAILORx, que mostra que em mulheres com RS entre 16-25, o benefício da quimioterapia na taxa de recorrência foi demonstrado em pacientes pré-menopausa entre 46-50 anos (que normalmente têm falência ovariana após quimioterapia) e não nas <40 anos (que normalmente não têm falência ovariana).

A falta de uma análise específica para as mulheres com menos de 40 anos nos ensaios clínicos e o número limitado de pacientes incluídos nesta faixa etária gera uma insegurança na indicação das Assinaturas Genéticas nas jovens. Porém, estabelecer que tais assinaturas não estão indicadas para este subgrupo implica definir que somente através do risco clínico e estudo imuno-histoquímico do tumor é possível selecionar com segurança as pacientes com tumores luminais que se beneficiarão da quimioterapia adjuvante. Devido ao fato de as pacientes apresentarem um prognóstico reservado, uma grande parcela receberá o tratamento quimioterápico talvez sem ter o benefício esperado.

Nos tempos de medicina de precisão, talvez as assinaturas genéticas possam trazer um refinamento na tomada de decisão também para as mulheres jovens. Diante disso, precisamos basicamente extrair os conceitos gerados pelos estudos a fim de selecionar para qual paciente indicar e qual assinatura solicitar.

O primeiro conceito é que as mulheres jovens com linfonodos positivos não têm indicação da realização de Assinaturas Genéticas. O MINDACT e o RxPONDER mostraram o benefício da quimioterapia no subgrupo em questão. Todavia, fica a dúvida se a quimioterapia teria o mesmo efeito de uma endocrinoterapia otimizada com supressão ovariana.

Um segundo conceito é que o MammaPrint tem valor clínico prático limitado nas mulheres com menos de 40 anos, já que no MINDACT as pacientes de baixo risco clínico não tiveram benefício de quimioterapia e nas de alto risco clínico com <50 anos o tratamento citotóxico trouxe vantagem.

Por fim, o Oncotype DX pode ser indicado em mulheres jovens com câncer de mama luminal e axila negativa pois, em conjunto com risco clínico, talvez auxilie na decisão terapêutica. Naquelas pacientes com dúvidas na indicação de quimioterapia adjuvante um RS ≤ 15 e acentuada-

mente nas com RS ≤ 10 , provavelmente não terão benefício do tratamento.

CONCLUSÃO

As Assinaturas Genéticas estão indicadas em mulheres abaixo de 40 anos? Sim, porém somente em situações pontuais e usando a assinatura adequada.

As Assinaturas Genéticas estão indicadas em mulheres abaixo de 40 anos?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 80% SIM | 20% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

83,3% SIM | 16,7% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 78,1% SIM | 21,9% NÃO

Giuliano M. Duarte

Doutorado em Tocoginecologia com área de concentração em Mastologia pela UNICAMP; Mastologista do Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti -CAISM - UNICAMP; Mastologista associado da Clínica FEMME Campinas

Priscila Marshall

Mestrado em Tocoginecologia com área de concentração em Mastologia pela UNICAMP; Residência médica em Mastologia pela UNICAMP; Mastologista associado da Clínica FEMME Campinas

BIBLIOGRAFIA:

-Cardoso F et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-729.

-Piccart M et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer: updated results of phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 202; 22:476-488.

-Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2005-2014.

-Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-121.

-Sparano JA et al. *Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer*. *N Engl J Med* 2019; 380:2395-2405.

-Kalinsky K et al. *First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder)*. *SABCS 2020 abstract GS3-00*.

O TRATAMENTO ADJUVANTE DEVE SER DIFERENTE NA MULHER JOVEM?

Laura Testa

INTRODUÇÃO

Quando cuidamos de mulheres jovens com câncer de mama (CM) temos que ter em mente algumas particularidades, como o desejo reprodutivo, a maior frequência de alterações genéticas hereditárias e o impacto social desse diagnóstico. Mas talvez o que mais nos preocupa é que o prognóstico destas mulheres é sensivelmente pior que o das mulheres com mais idade.

Idade como fator prognóstico

Dividimos o câncer de mama em jovens em **MUITO JOVENS** (<35 anos) e **JOVENS** (<40 anos) pois estes são pontos de inflexão de prognóstico observados de longa data.

VOL. 341: APRIL 24, 1993

THE LANCET

1041

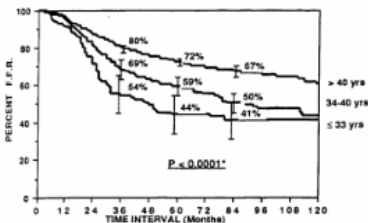


Fig 2—Kaplan-Meier estimates of probability of freedom from relapse (FFR, local or distant).

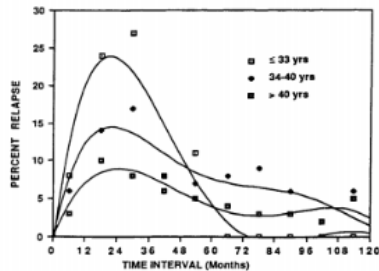


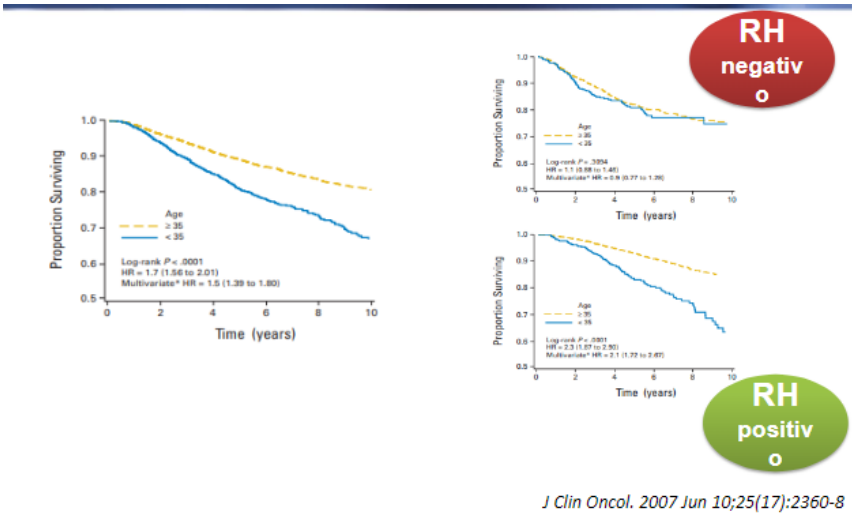
Fig 3—Smoothed yearly hazards plots and local or distant relapse.

Lancet. 1993 Apr 24;341(8852):1039-43. doi: 10.1016/0140-6736(93)92407-k. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma

Seria este prognóstico pior por um estadiamento clínico mais avançado ao diagnóstico (pela ausência de rastreamento nesta faixa etária)? Ou pela maior frequência de subtipos imunofenotípicos mais agressivos?

Receptores hormonais como fator prognóstico em mulheres jovens

Num estudo mais recente com quase 10.000 mulheres <50 anos, novamente vimos um pior prognóstico associado à idade, e, sim, elas tinham estádios mais avançados. Porém, na análise multivariada o fator mais importante foi a presença de receptores hormonais, mostrando que talvez os subtipos HER-2 puro e triplo negativos já tenham no seu subtipo o fator prognóstico mais importante, independente da idade. Para estas mulheres talvez o tratamento adjuvante com quimioterapia e agentes anti-HER-2 deva ser o mesmo das mulheres com mais idade.

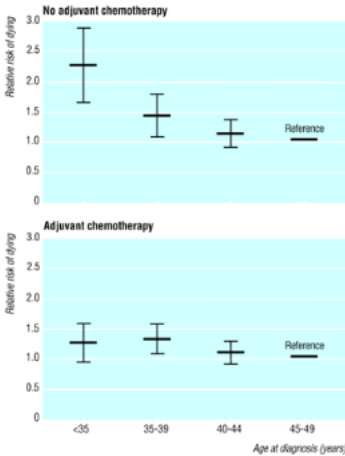


Como então melhorar o prognóstico destas pacientes jovens com doença com receptores hormonais positivos (RH+)? Precisaríamos de mais quimioterapia? Ou de bloqueio hormonal mais intenso?

Quimioterapia em mulheres jovens

Desde os anos 2000 com o NSABP B20 mostrando benefício de quimioterapia mesmo em pacientes RH+ com linfonodos negativos, vimos aumento de agentes citotóxicos no cenário adjuvante. Nesta mesma época constatou-se que as pacientes jovens que recebiam quimioterapia

pareciam ter um prognóstico semelhante ao das mulheres com mais de 45 anos.

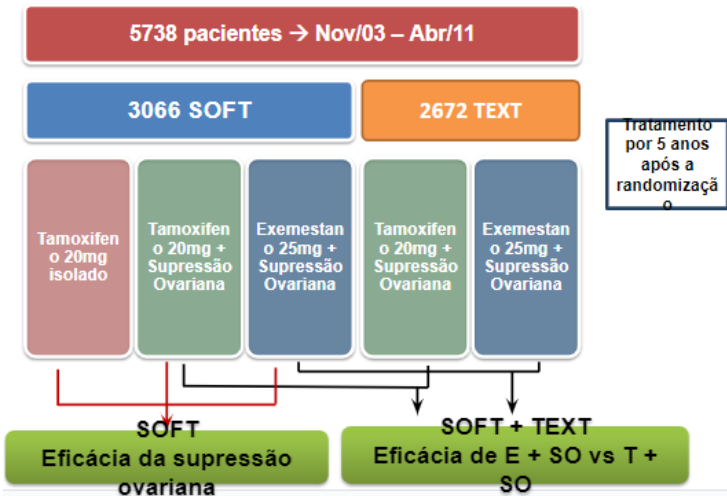


Desta forma, mais e mais pacientes passaram a receber quimioterapia independente de terem estádios iniciais ou subtipos fenotípicos favoráveis. Isto acabou levando ao desenvolvimento de assinaturas genômicas com o intuito de identificar pacientes em que a quimioterapia não teria impacto na redução de risco de recorrência. A pouca representatividade das mulheres jovens nos estudos iniciais destas ferramentas perpetuou a maior prescrição de quimioterapia nestas pacientes.

Dados prospectivos mais recentes abordados na pergunta sobre testes genômicos mostram que é possível utilizar assinaturas para diminuir a prescrição de quimioterapia para algumas destas pacientes, especialmente as com linfonodos negativos.

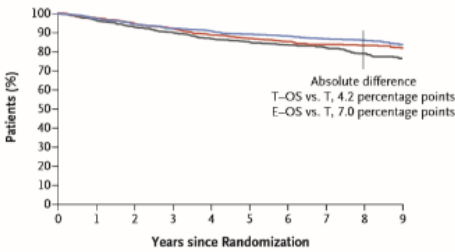
Endocrinoterapia em mulheres jovens

Tamoxifeno manteve-se como padrão em mulheres na pré-menopausa até o resultado combinado dos estudos SOFT e TEXT que mostraram superioridade da adição de supressão



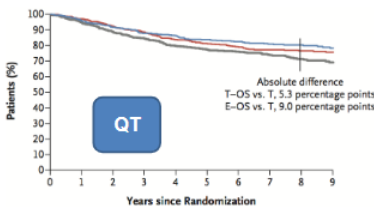
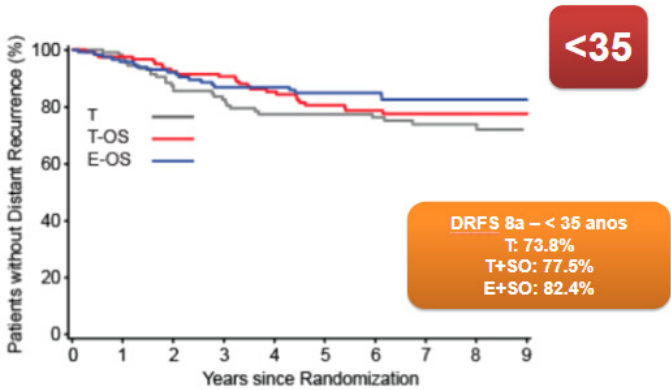
O resultado global mostrou um benefício absoluto, em 8 anos, de 7% de redução de risco de recorrência.

A Disease-free Survival in All Patients

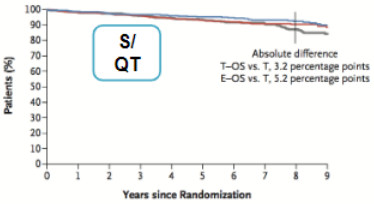


SI D. 8 anos
T: 78.9%
T+SO: 83.2%, HR 0.76, IC 95% 0.62-0.93
E+SO: 85.9%, HR 0.65, IC 95% 0.53-0.81

Duas análises de subgrupo foram pré-planejadas: por uso de quimioterapia e pacientes <35 anos.



T: 71.4%
T+SO: 76.7%, HR 0.76, IC 95% 0.60-0.97
E+SO: 80.4%, HR 0.68, IC 95% 0.53-0.88



T: 87.4%
T+SO: 90.6%, HR 0.76, IC 95% 0.52-1.12
E+SO: 92.5%, HR 0.58, IC 95% 0.38-0.88

Desta forma, o uso da supressão ovariana adicionou benefício mesmo naquelas que receberam quimioterapia e naquelas muito jovens. Este é o principal ponto onde o tratamento adjuvante deve ser SIM diferente nas mulheres jovens.

O tratamento adjuvante deve ser diferente na mulher jovem?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

61,1% NÃO | 38,9% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 58,9% NÃO | 41,1% SIM

Laura Testa

Médico Associado da Clínica Onco Star; Membro Titular da Oncologia D'Or; Médico do Corpo Clínico do Hospital São Luiz Itaim – Rede D'Or; Chefe do Grupo de Mama do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); Doutorado e Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**CÂNCER
DE MAMA
LUMINAL**

INTRODUÇÃO

André Mattar

O câncer de mama é uma doença complexa, de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas. Essas diferenças podem ser, em parte, justificadas pela existência de diversos subtipos moleculares do carcinoma de mama.

Com o advento da tecnologia de microarranjos de DNA e análise de milhares de genes permitiu correlacionar perfis de expressão gênica dos cânceres de mama com a evolução clínica das pacientes e com as respostas às terapias utilizadas.

Alguns estudos analisaram mais de 8 mil genes e identificaram cinco subtipos moleculares inicialmente: luminal A, luminal B, superexpressão de HER2, basalóide e mama-normal símile. Mais recentemente, outro subtipo foi descoberto, denominado Claudin-low. Como a análise de expressão gênica é um método caro e não está comercialmente disponível, painéis imuno-histoquímicos têm sido propostos para a identificação desses subtipos, buscando reproduzir com certa aproximação os perfis de expressão gênica. Essas descobertas têm proporcionado importantes informações prognósticas e preditivas e uma melhor percepção sobre os complexos mecanismos biológicos da tumorigênese permitindo um tratamento mais individualizado.

Os subtipos luminais, que foram discutidos neste consenso, têm esta denominação devido à similaridade que as células neoplásicas possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários, as chamadas células luminais.

• LUMINAL A

O subtipo molecular luminal A, representa cerca de 60% dos casos dos carcinomas de mama, apresenta, em relação aos demais, o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores que apresentam receptor de estrogênio positivo e baixo grau histológico. Habitualmente o tratamento desta condição inclui cirurgia e os antiestrogênicos

(tamoxifeno e inibidores de aromatase). Quimioterapia tem pouco ou nenhum benefício nestas pacientes. Do ponto de vista imuno-histoquímico, classificam-se como luminais A os tumores positivos para receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), e negativos para amplificação e/ou superexpressão de HER2. Alguns grupos acrescentam que esse subtipo deve ainda apresentar um índice de Ki-67, avaliado por imuno-histoquímica, inferior a 14%.

• LUMINAL B

Os tumores do subtipo luminal B, o segundo maior grupo, exibem, em sua maioria, receptores hormonais positivos, embora por vezes esses sejam expressos em baixos níveis e não raramente apresentam alto índice proliferativo.

São caracterizados por expressarem maior número de genes de proliferação celular, que incluem a expressão de genes MKI67 (Ki-67), CCNB1 e MYBL2. Seu maior índice de proliferação celular traz consigo um pior prognóstico em relação aos tumores luminais. A expressão de RE, RP, HER2 e mais recentemente a utilização do índice do Ki-67, distinguem o subtipo luminal A do luminal B. O subtipo luminal B foi significativamente associado a um maior risco de recorrência e a uma menor sobrevida livre da doença específica em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico; e, ainda, associado à maior possibilidade de resistência ao tamoxifeno, demonstrando se beneficiar mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos. Muitas vezes o tratamento inicial é quimioterapia e quando abordagem cirúrgica é feita up front a quimioterapia é quase sempre feita na adjuvância.

Uma das grandes dúvidas da literatura é o que se fazer em pacientes com câncer inicial e axila livre clinicamente e que foram avaliadas por métodos de imagem e apresentaram confirmação de envolvimento axilar e este tema foi discutido nesta reunião.

No Brasil, principalmente no SUS, não é raro identificarmos pacientes com tumores grandes que demoraram muito para fazer o diagnóstico. Nestas pacientes com tumores lobulares ou luminais A porém sem invasão axilar há sempre discussão em se iniciar o tratamento com cirurgia ou tratamento neoadjuvante.

Pacientes com tumores grandes ou com axilas muito comprometidas se beneficiam de quimioterapia adjuvante na redução do risco de recidiva. A dificuldade está em pacientes com tumores de risco intermediário em que nem sempre o benefício está claro. Algumas plataformas de assinatura genética foram desenvolvidas (Oncotype Dx, Mammaprint, En-dopredict, etc.) para ajudar a avaliar a necessidade de quimioterapia. Uma discussão bastante relevante é se em pacientes

com axila positiva (1 a 3 linfonodos) já podemos ter a segurança necessária para não se utilizar quimioterapia quando o resultado do teste é considerado como baixo risco.

O bloqueio hormonal (ou terapia endócrina) é feito em praticamente todas as pacientes luminais (A ou B). A escolha do tipo de tratamento e a duração dependem principalmente do status menopausal e do estadiamento. O uso de hormonioterapia adjuvante reduz o risco de recidiva, intervalo livre de doença, sobrevida global e diminui a doença contra-lateral em inúmeros estudos. A principal discussão é o tempo de tratamento mais adequado que pode variar de 5 a 10 anos. Este ponto também foi discutido em nossa reunião.

Por fim com a difusão das assinaturas genéticas muitos colegas passaram a deixar os dados clínicos em segundo plano e muitos passaram a pedir estes testes para todas as pacientes independentemente do risco clínico (inclusive em tumores muito iniciais). Há uma grande discussão na literatura a respeito deste tema e por isso nossa reunião também abordou este tema.

Em resumo, os tumores luminais são os mais prevalentes e muitas áreas tanto do diagnóstico como do tratamento ainda estão em discussão e este consenso tenta responder algumas das dúvidas.

André Mattar

Mastologista; Diretor do núcleo de oncologia clínica do Hospital Pérola Byington; Tesoureiro da SBM-Regional São Paulo

TUMOR CT1-2 CN0, CANDIDATO À CIRURGIA CONSERVADORA, COM BIÓPSIA DE LINFONODO AXILAR POSITIVO (CITOLOGIA/HISTOLOGIA) DEVE INICIAR O TRATAMENTO PELA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

Gil Facina e Juliana Roberti Prado Konda

INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama é o câncer de maior frequência entre as mulheres no mundo, sendo que os tumores luminais representam dois terços de todos os casos. É doença heterogênea em sua histologia, perfil gênico, história natural e resposta aos tratamentos sistêmicos. Em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante (QNeo), a resposta patológica completa (pCR) dos subtipos luminais pode variar de 7,5% a 30,9%.

REVISÃO DA LITERATURA

Em metanálise publicada por Chen Y et al. se identificaram ensaios clínicos randomizados que compararam as respostas à quimioterapia neoadjuvante com a adjuvante, no tratamento do câncer de mama operável. O objetivo foi avaliar a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de recorrência (SLR). Foram incluídos 16 estudos que envolveram 5.593 pacientes, sendo que 2.794 receberam quimioterapia neoadjuvante e 2.799 foram tratados com quimioterapia adjuvante. Os resultados mostraram que não houve diferença entre os dois grupos, em relação à SG (HR=1,03; p=0,51) e a SLR (HR=1,01; p=0,80).

A QNeo pode oferecer várias vantagens, tais como converter tumores inoperáveis em operáveis, substituir cirurgia radical por conservadora, melhorar o resultado cirúrgico, fornecer informação sobre o prognóstico, disponibilizar maior tempo entre o diagnóstico e a cirurgia para permitir a realização de testes genéticos e melhorar o planejamento das reconstruções mamárias pós-mastectomias. Além disso, para as pacien-

tes que apresentam axila positiva, a QNeo pode permitir o descalonamento da cirurgia axilar naquelas que apresentam resposta patológica axilar completa; e, por fim, nos casos operados em que há doença residual, a depender do subtipo molecular, é possível selecionar pacientes para tratamento sistêmico adjuvante ou escolher candidatas para protocolos de estudos.

A fim de avaliar a cirurgia conservadora axilar, grandes ensaios prospectivos analisaram as taxas de resultado falso-negativo (FNR) da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em pacientes com axila positiva submetidas à QNeo.

No estudo multicêntrico SENTINA (SENTinel NeoAdjuvant) as pacientes foram agrupadas, conforme o status axilar, em pré e pós-quirioterapia. Um dos braços analisou a acurácia da BLS seguido de linfonodectomia axilar em pacientes que apresentaram a conversão de cN1 para ycN0 pós-QNeo, sendo o índice de detecção de 80,1%, o qual melhorou com o uso da dupla marcação. A FNR foi de 14,2% e alcançou valores menores que 10% quando houve associação da dupla marcação e a exérese de três ou mais linfonodos.

O estudo ACOSOG Z1071 observou mulheres com câncer de mama cT1-T4 N1-N2, M0 com linfonodos axilares positivos confirmados por biópsia que foram tratadas por QNeo e realizaram BLS seguida de dissecação axilar. O objetivo primário foi obter taxa de FNR $\leq 10\%$ e, durante a cirurgia, deveria se localizar dois ou mais linfonodos para inclusão no cálculo da FNR. Foram recrutadas 701 pacientes (663 cN1 e 38 cN2), sendo que em 525 casos foi possível remover dois ou mais linfonodos. Se observou pCR de 41%, porém em 39 pacientes a metástase axilar não foi detectada na BLS, mas sim nos linfonodos obtidos na dissecação axilar e a taxa de FNR foi de 12,6%, ou seja, o resultado foi superior à meta estabelecida. Análises demonstraram que a FNR diminuiu quando se utilizou associação do marcador azul patente com o radiofármaco ($p=0,052$; FNR: 10,8% vs. 20,3%) e quando pelo menos três linfonodos foram removidos ($p=0,007$; FNR=9,1% vs. 21,1%).

O mais recente destes estudos, GANEA 2 (Ganglion sentinel apres chimiotherapie NNeoAdjuvante), analisou pacientes com câncer de mama T1-T3, N0-N2, M0 submetidas à QNeo. No braço com linfonodos positivos foram incluídas 307 pacientes que realizaram BLS seguida de linfonodectomia axilar. A pCR global encontrada foi de 34,4% e a taxa de resultado falso-negativo geral da biópsia do linfonodo sentinela foi de 11,9%, sendo 19,3% quando apenas um linfonodo foi ressecado e 7,8% ($p=0,041$) quando dois ou mais linfonodos foram retirados.

Recentemente, o estudo realizado no Memorial Sloan Kettering Cancer Center avaliou com que frequência a dissecação axilar poderia ser evitada em pacientes com axila positiva, submetidas à QNeo. Foram in-

cluídas 630 pacientes cT1-3 N1 confirmadas por biópsia e 91% destas converteram para cN0 pós-Qneo e 93% tiveram três ou mais linfonodos identificados com a utilização da dupla marcação. A pCR resultou em 41% para os casos com marcação axilar adequada. Verificou-se também que a resposta patológica completa variou entre os subtipos (Figura 1). Os autores identificaram fatores que estiveram associados com a não realização de linfonodectomia, dentre estes se destacam o grau histológico 3, HER-2 positivo e triplo-negativos. A maior falha na identificação de três ou mais linfonodos foi correlacionada com maior índice de massa corpórea e presença de invasão linfovascular.

EVITADO Linfonodectomia (%)

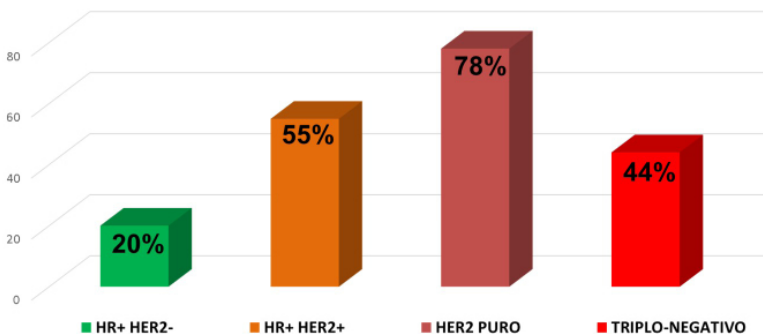


Figura 1. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 4515-22

Samiei et al. realizaram revisão sistemática e metanálise de pacientes com axila positiva que foram tratadas com QNeo. Para isso, foram selecionados 33 trabalhos com 57.531 pacientes que tiveram resposta patológica completa axilar nos diferentes subtipos moleculares e os resultados foram correlacionados com a sobrevida. Os autores reportaram diferentes subtipos e a maior taxa de pCR foi alcançada nos tumores HER-2 superexpresso e triplo-negativos, seguidos do subtipo luminal B (Figura 2).

Apenas um dos estudos comparou as sobrevidas nas pacientes que atingiram resposta patológica completa com as que apresentaram doença axilar residual. O desfecho observado foi haver maior sobrevida livre de doença à distância e sobrevida global no grupo com pCR, porém a diferença foi mínima entre os diferentes subtipos.

SUBTIPOS	HR + HER2 -	HR + HER2 +	HR- HER2 +	TRIPLO NEGATIVO	LUMINAL A	LUMINAL B
PRC axilar (%)	18	45	60	48	13	35

FIGURA 2. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021 Jun 1;156(6):e210891.

DISCUSSÃO

Com base nos estudos expostos verificou-se que a QNeo pode ser aplicada, caso haja indicação de quimioterapia adjuvante, sem alterar a sobrevida global e sobrevida livre de recorrência.

Ao se considerar as vantagens na realização da quimioterapia neoadjuvante, ressalta-se a avaliação do prognóstico, cirurgias mais conservadoras e a possibilidade de se oferecer tratamento sistêmico pós-cirurgia em pacientes com doença residual, a depender do subtipo molecular.

O CREATE Trial avaliou a utilização de capecitabina versus controle em 910 pacientes com câncer HER-2 negativo que tiveram doença residual pós-quimioterapia neoadjuvante. O resultado em 5 anos demonstrou que pacientes com tumores triplo-negativos obtiveram aumento significativo da sobrevida livre de doença (56,1% para 69,8%; HR=0,58) e da sobrevida global (70,3% para 78,8%; HR=0,52).

De forma similar, o estudo KATHERINE mostrou que pacientes com tumor HER-2 positivo que tiveram doença residual pós-QNeo e receberam T-DM1 apresentaram aumento significativo da sobrevida livre de recorrência invasiva (77% para 88,3%; HR=0,50) e da sobrevida livre de recorrência à distância (83% para 89,7%; HR=0,60) em 3 anos.

Nos tumores luminais esta realidade ainda não é possível, mas em pacientes com axila positiva existe a possibilidade de se realizar uma cirurgia axilar mais conservadora.

Os estudos mostraram que a taxa de resposta patológica completa axilar em pacientes com linfonodos positivos é de 41% e pode variar a depender do subtipo molecular, e que a taxa de resultado falso-negativo pode oscilar entre 7,8% e 10%, quando se realiza a associação da dupla marcação com ressecção de três ou mais linfonodos. Essa conduta é considerada, sob a óptica oncológica, segura e permite se omitir a linfonodectomia axilar.

Ressalta-se, ainda, que pacientes com tumores iniciais (cT1-T2 cN0) com indicação de cirurgia conservadora e que se enquadram nos critérios do estudo ACOZOG Z0011 não deveriam ser submetidas aos métodos de avaliação imagenológica da axila a fim de não serem excluídas da

indicação da biópsia do linfonodo sentinela e não perderem os benefícios da preservação axilar, conforme foi demonstrado nesse estudo. Os resultados desse trabalho mostraram, em seguimento de 111 meses, que as pacientes que tiveram a presença de doença axilar residual mínima (até dois linfonodos com metástases) foram adequadamente tratadas pela biópsia do linfonodo sentinela associada às terapias adjuvantes e não tiveram prejuízo nas sobrevidas livre de recorrência e global.

CONCLUSÃO

Paciente com tumor cT1-2 cN0, candidata à cirurgia conservadora com biópsia de linfonodo axilar positivo (citologia/histologia) deve iniciar o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante? SIM

Tumor ct1-2 cn0, candidato a cirurgia conservadora, com biópsia de linfonodo axilar positivo (citologia/histologia) deve iniciar o tratamento pela quimioterapia neoadjuvante?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

52,6% NÃO | 47,4% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 61,4% SIM | 38,6% NÃO

Juliana Roberti Prado Konda

Mastologista e pós-graduanda da UNIFESP

Gil Facina

Mastologista e Professor Associado Livre-docente da UNIFESP

BIBLIOGRAFIA:

- [NCCN]. *Nacional Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V2 2021.*

- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel Lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-1461.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. Jun; 2013 14(7):609–618.
- Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 343-352.
- Montagna G, Mamtani A, Knezevic A, et al. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 4515-22
- Samiei S, Simons JM, Engelen SME, et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021 Jun 1;156(6):e210891

TUMORES CT3 CN0 COM PERFIL LOBULAR OU LUMINAL A DEVEM RECEBER TERAPIA NEOADJUVANTE?

Rogério Fenile e Thaís Maria Pereira Kubota

Definem-se os tumores luminais classicamente os carcinomas mamários que expressam receptores hormonais, não expressam a proteína HER-2 e apresentam o fator de proliferação Ki-67 inferior a 14% (Weigel 2010)

Subtipo molecular	Classificação com o índice de Ki-67 de 14%
	Padrão de Imunomarcção
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 <14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 ≥14% RE+ e/ou RP+, HER2+ (luminal HER2)
Superexpressão de HER2	RE-, RP- e HER2+
Basaloide	RE-, RP-, HER2-, CK5+ e/ou EGFR+
Triplo-negativo não basaloide	RE-, RP-, HER2-, CK5- e EGFR-

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; EGFR: receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; CK5: citoceratina 5.

Quando se cogita o uso da terapia neoadjuvante nesse grupo de pacientes o objetivo claro é a redução tumoral possibilitando uma cirurgia conservadora, tornar tumores inoperáveis em operáveis, obter mais tempo para realização de teste genético, ganhar tempo para o planejamento cirúrgico com reconstrução pós-mastectomia, oportunidade para mudança de tratamento sistêmico em caso de progressão da doença. A realização da biópsia do linfonodo sentinela nesse cenário já é consagrada em tumores N zero (Z011, Amaros). Há também o fato de que neste grupo específico a terapia neoadjuvante não proporcione melhora na sobrevida e no tempo livre de doença (NSABP-18).

Para responder essa questão proposta, devemos inicialmente dividir as pacientes pré e pós-menopausa.

Um importante trabalho publicado em 2012 e que incluiu pacientes na pré-menopausa foi o Geicam 2006-03. Ele comparou a eficácia da quimioterapia neoadjuvante (utilizando esquema Epirrubicina e ciclofosfamida seguido de Taxano) e da hormonioterapia neoadjuvante (exemestane). Esta última teve duração de 24 semanas e acrescentou um análogo de GnRH (Goserelina) nas pacientes pré-menopausa. De uma maneira global a resposta foi melhor em termos de possibilitar a cirurgia conservadora nas pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante (75 x 44%). Porém, quando estratificamos para o grupo com Ki-67 inferior a 10% (tumores luminais A), a resposta foi bastante semelhante nos dois grupos (33 x 58% em favor da quimioterapia). (Alba et al 2012.)

Collins PM em 2020 destacou um downstage de 37% das pacientes com carcinoma de perfil Luminal na pré-menopausa submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Encontrou uma maior proporção de resposta nos tumores T3 e T4 e naqueles que preferencialmente apresentavam Receptor de Progesterona negativo.

Não há dúvidas, portanto, de que a terapia neoadjuvante em pacientes com perfil Luminal na pré-menopausa tem importante papel. Não se pode no entanto desprezar o papel que pode ter a hormonioterapia neoadjuvante em pacientes com perfil Luminal A, desde que associada ao uso de análogos de GnRh. Nesse campo, aliás, o Stage trial (estudo fase III) procurou comparar o uso do Tamoxifeno com o inibidor de Aromatase (Anastrozol) acrescidos de Goserelina, sendo usados 24 semanas antes do procedimento cirúrgico. O Anastrozol foi superior ao Tamoxifeno em termos de resposta comprovada por mensurações feitas por métodos de imagem confiáveis como a Ressonância Magnética.

Nas pacientes pós-menopausa, a terapia endócrina sozinha na neoadjuvância deve ser considerada baseada nas comorbidades ou nos luminais de baixo risco, nas características clínicas e/ou nas assinaturas genômicas.

Nesse grupo de pacientes se faz importante alguns fatores como a idade, outras comorbidades associadas, tolerância à toxicidade ao tratamento para optar entre quimio e hormonioterapia neoadjuvante. Estudos como ATAC, BIG 1-98, MA 17, ABCSG e ARNO, atestaram o valor do uso da endocrinoterapia e a importância do IA de terceira geração na adjuvância. Alguns estudos procuraram comparar a eficácia da hormonioterapia e da quimioterapia na neoadjuvância. Spring publicou em 2017 metanálise comparando as duas formas de neoadjuvância. Compilou publicações de Semiglazov, o já citado GEICAM e o NEOCENT publicado por Palmieri, para concluir que os resultados de quimioterapia e hormonioterapia neoadjuvante são semelhantes em termos de resposta, com pequena vantagem para a hormonioterapia em termos de possibilitar uma cirurgia

conservadora. O ponto crítico é que são trabalhos com n relativamente pequeno. O ponto favorável é que ao atingir resultados semelhantes com muito menos comorbidades, a hormonioterapia se torna alternativa interessante nesse grupo de pacientes para a sua neoadjuvância.

Ao decidir pela hormonioterapia, temos as opções de escolha entre o tamoxifeno e os inibidores de aromatase. Trials como o P024, o PROACT e o IMPACT demonstraram a clara superioridade dos inibidores de aromatase frente ao tamoxifeno usados isoladamente.

Artigo publicado recentemente por Zhang nos moldes do GEICAM, com 640 pacientes em pré e pós-menopausa, obteve resultados semelhantes. Ou seja, quando consideramos todos os tumores luminais a quimioterapia é superior. Mas quando estratificamos para aquelas pacientes Luminal A com receptor estrogênio altamente positivo as respostas são semelhantes.

Para prever a resposta à hormonioterapia e se a mesma será usada como opção única, Ellis em 2001 propôs a utilização do PEPI-Score, índice formado pelo tamanho do tumor, status axilar, status do receptor de estrogênio, e o nível de positividade do Ki-67. Quanto mais baixo o Pepi Score, melhor a resposta à quimioterapia neoadjuvante. O índice está exemplificado na figura abaixo, extraído da sua publicação.

Pathological Characteristics of Surgical Specimen	HR	RFS	Score	HR
Tumor size				
T1/2	-		0	-
T3/4	2.8		3	4.4
Nodal status				
Negative	-		0	-
Positive	3.2		3	3.9
Ki67 level				
0%-2.7%	-		0	-
>2.7%-7.3%	1.3		1	1.4
>7.3%-19.7%	1.7		1	2.0
>19.7%-53.1%	2.2		2	2.7
>53.1%	2.9		3	3.8
ER status (Allred score)				
0-2	2.8		3	7.0
3-8	-		0	-

Ellis et al 2001

Kurosumi em 2018 propôs a utilização do Pepi Score acrescido do status do receptor de progesterona para avaliar a expectativa de res-

posta dessas pacientes. Propõe realização de biópsia 2 semanas após o início da hormonioterapia neoadjuvante, assim como estudo ALTERNATE, que busca não só exibir a resposta neoadjuvante nesse curto período como guiar as opções de adjuvância, considerando a quimioterapia nas más respondedoras.

Assinaturas genéticas, apesar do seu alto custo, também podem ser utilizadas para prever a resposta. O PAM50 pode ser útil para identificar pacientes candidatas a endocrinoterapia neoadjuvante. O GGI (Genomic Grade Index) alto foi associado ao aumento da sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e fluorouracil. O estudo fase 3 Trans-NEOS mostrou também que o Oncotype Dx pode ser uma ferramenta importante na escolha da neoadjuvância de pacientes pós-menopausa com tumores luminais. Ainda assim, o uso de fatores preditivos como o status dos receptores hormonais e o Ki-67, assim como o PEPI-score, são ferramentas com menor custo e que podem ser utilizadas.

O carcinoma lobular segue o padrão imuno-histoquímico dos tumores ductais Luminal A. Estudo de Boughey publicado em 2009 conclui que apenas 16% das pacientes com carcinoma lobular submetidas a quimioterapia neoadjuvante tiveram redução tumoral suficiente para propor uma cirurgia conservadora. Uma resposta pobre. Por seu perfil, pode-se supor que respondam bem no entanto à hormonioterapia. O estudo de Dixon em 2011, série com 61 casos que utilizou Letrozol 2,5 mg/dia por 12 semanas antes da cirurgia mostrou redução volumétrica do tumor em quase 80% dos casos

CONCLUSÃO

A neoadjuvância em pacientes luminais com as características do subtipo A deve ser decidida de forma individualizada, baseada na idade, comorbidades e características biológicas. Tumores volumosos com esse perfil devem ter considerada a terapia neoadjuvante e, no caso das pacientes pre-menopausa, a quimioterapia é sem dúvida a primeira escolha. Já no cenário pós-menopausa a hormonioterapia tem resultados muito promissores e se coloca como excelente opção e com muito menos comorbidades. No que diz respeito aos carcinomas lobulares, não há estudos relevantes na pré-menopausa. E na pós-menopausa a neoadjuvância, assim como nos tumores luminais A, deve considerar fortemente a hormonioterapia. A resposta à questão, portanto, é sim.

Tumores cT3 cN0 com perfil lobular ou luminal A devem receber terapia neoadjuvante?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

55,3% NÃO | 44,7% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 64,3% SIM | 35,7% NÃO

Rogério Fenile

Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela EPM/Unifesp; Médico assistente do serviço de Mastologia do Hospital Perola Byington; Médico assistente da Rede D'or; Médico chefe de equipe na Amil/UHG; Médico Mastologista - equipe Prevent Senior

Thaís Maria Pereira Kubota

Médica membro titular da SBM; Médica Mastologista da Prefeitura do Município de Campinas

BIBLIOGRAFIA:

- Alba E, Calvo L, Albanelli J et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03,a multicenter, randomized,phase-II study. *Annals of Oncology* 0: 1–6, 2012
- Spring L, Grupta A, Reynoldas KL et al. Neoadjuvant endocrine Therapy for estrogen positive receptor breast cancer-JAMA Oncol. 2016 November 01; 2(11): 1477–1486
- Ellis MJ, Rosen E, Dressman H, Marks J (2003) Neoadjuvant comparisons of aromatase inhibitors and tamoxifen: pretreatment determinants of response and on-treatment effect. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86:301–307
- Dixon JM, Renshaw L et al. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat* (2011) 130:871–877
- Zhang J, Lu CY; Chen HM, MS; Szu-YuanWu. Neoadjuvant Chemotherapy or Endocrine Therapy for Invasive Ductal Carcinoma of the Breast With High Hormone Receptor Positivity and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negativity. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e211785

AS ASSINATURAS GENÉTICAS TÊM UTILIDADE EM PACIENTES COM AXILA POSITIVA (PN1)?

*Felipe Eduardo Martins de Andrade, Ridânia de Oliveira
Frederice e Thamyse Fernanda Sá Dassie*

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama inclui a abordagem axilar. Ao longo dos anos, com o advento do downstaging cirúrgico, cirurgias menos agressivas passaram a ser realizadas, mantendo a segurança oncológica.

Até os anos 2000, o tratamento quimioterápico adjuvante (QT) era feito baseado apenas na avaliação clínico-patológica da doença, evidenciando uma zona cinzenta de pacientes com provável overtreatment.

Atualmente, o tratamento do câncer de mama pode ser cada vez mais individualizado a partir da biologia tumoral revelada pelas assinaturas genômicas. Tais exames permitem maior precisão na tomada de decisão quanto ao benefício dos tratamentos adjuvantes.

REVISÃO DA LITERATURA

As principais assinaturas genômicas com nível 1 de evidência para identificar pacientes com tumores luminais, com axila positiva (pN1), que não se beneficiariam de QT são o Oncotype DX® e o MammaPrint®, avaliadas pelos mais recentemente pelos estudos RxPONDER e MINDACT, respectivamente.

O MINDACT foi o primeiro estudo prospectivo que incluiu pacientes com tumores iniciais e axila positiva (1-3 linfonodos), cuja assinatura estudada foi o MammaPrint®, com o objetivo de selecionar as pacientes que não se beneficiariam de QT. Estudo europeu, multicêntrico, randomizado, aberto, fase 3 incluiu tumores até T3 operáveis e até 3 linfonodos positivos. As pacientes foram classificadas segundo seus riscos clínicos (pela ferramenta Adjuvant! Online) e genômicos (pelo MammaPrint®).

O principal braço do estudo (intention to treat – ITT), recrutou 1.551 pacientes com alto risco clínico e baixo risco genômico e randomizou para utilizar o risco clínico ou genômico como critério para realização da QT,

além da terapia endócrina (TE). O objetivo principal foi avaliar a sobrevida livre de doença à distância (SLDD), com limite de 92% no desenho do estudo (IC 95%).

Nesse grupo, 91% eram tumores luminais, 58% acima de 2cm, 29% grau 3 histológico e 48% com comprometimento axilar (pN1). No seguimento de 8,7 anos, a SLDD foi de 95,1% no grupo sem QT. No subgrupo pN1, a SLDD manteve-se sem diferença estatística no subgrupo pós-menopausa. Entretanto, no subgrupo pré-menopausa, a SLDD foi de 93,6% entre as que fizeram QT e TE e de 88,6% nas que não realizaram QT, com diferença absoluta de 5% (Figura 1).

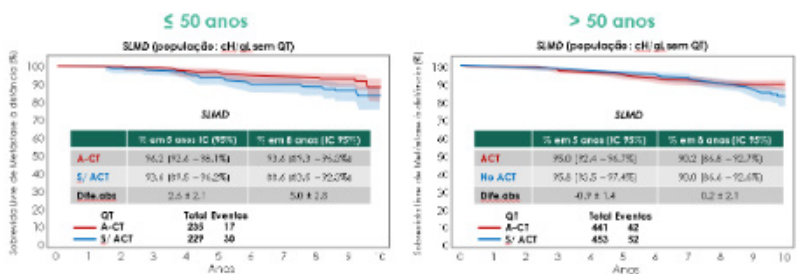


Figura1. Sobrevida livre de doença a distância estratificada por idade.

O segundo estudo fase 3, RxPONDER, com análise interina apresentada no congresso San Antonio Breast Cancer Symposium em 2020, avaliou o benefício da QT além da TE padrão, em 5.015 pacientes com tumor luminal, estágio inicial, com até 3 linfonodos comprometidos e risco de recorrência pelo Oncotype DX® entre 0-25, randomizadas para receberem ou não QT. Nesta população, um terço era pré-menopausada, 68% tinham tumores T1, 65% tinham 1 linfonodo comprometido e 9% apresentavam 3 linfonodos positivos. Além disso, 42% apresentavam um Recurrence Score (RS) de 0 a 13 e 58% com RS de 14 a 25.

A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 92,4% no grupo que realizou QT e TE e 91% no grupo que realizou apenas TE (p=0,026), com diferença absoluta de 1,45. Porém, quando estratificado por idade, houve benefício da QT no grupo pré-menopausa, com SLD de 94,2% quando realizaram QT + TE e 89% com TE isolada (p=0,0004), representando 46% de redução de risco de recorrência. (Tabela 1).

Quando estratificados de acordo com o comprometimento axilar, a população pré-menopausa se beneficiou ainda mais da QT, com diferença absoluta de 5,2% quando foram submetidas à QT e TE.

No grupo pós-menopausa não houve diferença estatística no des-

fecho, mesmo quando estratificada de acordo com o comprometimento axilar.

5-year IDFS	Chemotherapy plus ET (n = 2,509)	ET alone (n = 2,506)	HR (95% CI)	p value
All patients	92.4%	91.0%	0.81 (0.67–0.98)	.026
Postmenopausal	91.9%	91.6%	0.97 (0.78–1.22)	.82
Premenopausal	94.2%	89.0%	0.54 (0.38–0.76)	.0004

Abbreviations: CI, confidence interval; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; IDFS, invasive disease-free survival.

Tabela 1. Sobrevida livre de doença da população geral e estratificado por idade.

DISCUSSÃO

As assinaturas genômicas têm cada vez mais lugar no planejamento do tratamento individualizado da paciente com câncer de mama. Dados atualizados dos estudos citados confirmam o papel dessas ferramentas para fornecer o melhor tratamento com a melhor qualidade de vida possível em alguns grupos de pacientes com axila positiva. Porém, ainda não está claro entre as pacientes na pré-menopausa quais se beneficiam do uso dessa ferramenta, pois a QT ainda tem papel essencial no controle da doença. O maior efeito citotóxico e/ou a supressão ovariana secundária à QT são os principais questionamentos sobre esses resultados. Todavia, não existem estudos comparativos entre QT e supressão ovariana e, portanto, ainda não há evidência suficiente para evitar QT nesse grupo de pacientes.

CONCLUSÃO

As assinaturas genéticas têm utilidade em pacientes com axila positiva (pN1) na pós-menopausa. Em pacientes no menacme com axila positiva ainda não foi identificado um grupo que tenha benefício em utilizar essa ferramenta.

As assinaturas genéticas têm utilidade em pacientes com axila positiva (pn1)?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

89,5% SIM | 10,5% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 65,7% SIM | 34,3% NÃO

Felipe Eduardo Martins de Andrade

Coordenador da Residência, Ensino em Mastologia e do Serviço de Mastologia da Responsabilidade Social do Hospital Sírio-Libanês; 1º Tesoureiro da Sociedade Brasileira de Mastologia - Diretoria Nacional (2020 - 2022)

Thamyse Fernanda Sá Dassie

Preceptora da Residência de Mastologia do Hospital Sírio Libanês

Ridânia de Oliveira Frederice

Pós-Graduanda em Ciências da Saúde pelo Hospital Sírio Libanês

BIBLIOGRAFIA:

- Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delalogue S, Pierga J-Y, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet Oncology*. abril de 2021;22(4):476–88.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 de agosto de 2016;375(8):717–29.
- Postmenopausal Women with HR +/- HER2 – Early Breast Cancer, 1–3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy. *The Oncol*. fevereiro de 2021 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/onco.13661>
- Laws A, Garrido-Castro A, Poorvu P, Winer E, Mittendorf E, King T. Utility of the 21-Gene Recurrence Score in Node-Positive Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 11 de fevereiro de 2021;35(2):77–84.
- Breast.pdf Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

A DURAÇÃO IDEAL DA TERAPIA ENDÓCRINA É PADRONIZADA?

Anastasio Berrettini Junior

INTRODUÇÃO

Em 1983, foi criado o grupo Novaldex Adjuvant Trial Organisation (NATO), com o objetivo de estudar o impacto da terapia endócrina pós-operatória com Tamoxifeno, e em 1983 esta medicação foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA). O primeiro estudo publicado sobre o impacto do Tamoxifeno como terapia adjuvante foi em 1985. Pacientes foram alocadas em 2 grupos: 564 utilizaram Tamoxifeno 10mg 2 vezes ao dia versus 567 no grupo controle, que não realizaram terapia endócrina pós-operatória. Com um tempo médio de seguimento de 66 meses (28-94 meses), houve diminuição de 36% no risco relativo (RR) de recidiva locorregional e 29% de redução na mortalidade. Na análise dos subgrupos, houve ganho tanto nas pacientes da pré quanto pós-menopausa e não houve alterações nos diferentes graus histológicos. Outro ponto importante foi perceber que o impacto na recidiva local acontece nos primeiros anos após o tratamento e o impacto na mortalidade acontece mais tardiamente. Neste primeiro estudo não houve descrição sobre os efeitos colaterais do Tamoxifeno.

Em 1996, estudo sueco publicado no Journal of National Cancer Institute comparou 5 anos (1.744 pacientes) versus 2 anos de Tamoxifeno (1.801 pacientes), em pacientes menores de 75 anos com carcinoma invasivo, e linfonodos axilares positivos e negativos. Houve redução de 18% tanto na recidiva local, quanto na mortalidade, no grupo com 5 anos de uso, comparado ao grupo de 2 anos. O impacto positivo aconteceu tanto no grupo com linfonodos positivos quanto negativos. Também neste estudo, não houve avaliação dos principais efeitos colaterais da medicação, como eventos cardiovasculares, tromboembólicos e neoplasia endometrial.

Já em 2005, metanálise publicada no Lancet com 194 estudos, avaliou o impacto da quimioterapia adjuvante (utilizando os esquemas

CMF, FEC ou FAC) terapia hormonal e ablação ovariana desde 1995. O tempo de seguimento foi de 15 anos. Entre as mulheres com tumores hormonais positivos, a redução na taxa de recorrência e na taxa de mortalidade por câncer de mama são altamente significativas tanto nos ensaios de 1 a 2 anos de tamoxifeno quanto naqueles que utilizaram cerca de 5 anos de tamoxifeno, entretanto são maiores no último. Para tumores hormonais positivos, as taxas anuais de mortalidade por câncer de mama são semelhantes durante os anos 0 a 4 e 5 a 14. Entretanto a redução de mortalidade aos 15 anos do início do tratamento é 2 vezes maior que aos 5 anos, sugerindo que o impacto da endocrinoterapia na mortalidade é mais tardio. Já com relação aos efeitos colaterais, observou-se um aumento de 5 casos de morte para doença tromboembólica e câncer endometrial, a cada 60.000 mulheres/ano, usuárias de Tamoxifeno por 5 anos. Entretanto, esse risco é extremamente baixo, quando comparado ao benefício na redução da mortalidade por câncer de mama.

Em 2013, estudo denominado ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter), avaliou a extensão de Tamoxifeno por mais 5 anos. Foram 12.894 mulheres diagnosticadas com neoplasia invasiva de mama inicial que completaram 5 anos de tratamento com Tamoxifeno e foram alocadas aleatoriamente para continuar com a medicação até completar 10 anos ou parar em 5 anos. Entre as mulheres com doença hormonal positiva, no grupo de uso do Tamoxifeno estendido reduziu o risco de recorrência do câncer de mama (617 recorrências em 3.428 mulheres alocadas para continuar versus 711 em 3.418 mulheres), redução da mortalidade por câncer de mama (331 mortes versus 397 mortes), e redução da mortalidade geral (639 mortes versus 722 mortes). O risco cumulativo de recorrência local durante os anos 5–14 foi de 21,4% para o grupo estendido contra 25,1% para o grupo controle; a mortalidade por câncer de mama durante os anos 5 a 14 foi de 12,2% para o grupo estendido contra 15,0% para o grupo controle (redução da mortalidade absoluta de 2,8%). O Tamoxifeno produz alterações favoráveis no perfil lipídico e os resultados do ATLAS sugerem alguma proteção contra a doença isquêmica cardíaca. Porque, no entanto, nenhuma proteção significativa contra doenças cardíacas foi observada em ensaios de tamoxifeno versus nenhum tamoxifeno, a redução aparente de ATLAS pode ser em grande parte uma descoberta casual (especialmente porque a proteção aparente foi contra eventos após o período de tratamento, e o acompanhamento de longo prazo dos ensaios de tratamento com estatinas para redução do colesterol encontram poucos benefícios adicionais após o término do tratamento). Por outro lado, embora o FDA liste o acidente vascular cerebral (AVC) como um possível efeito colateral, nenhum aumento aparente na incidência ou mortalidade de AVC foi observado durante o período de tratamento com ATLAS ou nos ensaios de 5 anos de tamoxifeno. No entanto, existem efei-

tos colaterais de longo prazo definidos do Tamoxifeno que requerem um acompanhamento mais longo e metanálises de todos os estudos relevantes para a avaliação final. Tanto no ATLAS quanto nos estudos de 5 anos de Tamoxifeno versus nenhum tratamento, seu uso aumenta a incidência de câncer endometrial em mulheres pós-menopáusicas que não fizeram histerectomia antes da entrada no estudo. Embora haja pouco risco em mulheres na pré-menopausa, os cálculos da tabela de vida para mulheres idosas sugerem que o uso real de 5 anos de tamoxifeno adjuvante produziria um risco absoluto de câncer endometrial de 15 anos de cerca de 2–3% e que o uso estendido produziria um risco adicional no 15º ano de cerca de 2%. A taxa de mortalidade por câncer endometrial foi, no entanto, apenas cerca de um décimo da taxa de incidência, sugerindo que a adesão total a 10 anos de tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa produziria um risco de 15 anos de alguns por mil de eventualmente morrer por excesso de neoplasia endometrial. Este risco é muito superado na doença ER-positiva pela diminuição da mortalidade por câncer de mama.

A partir das conclusões deste último estudo, o uso de Tamoxifeno estendido passou a ser conduta padrão em pacientes com carcinoma invasivo com receptores hormonais positivos e alto risco de recorrência e morte. Paralelamente, essa conduta passou a ser utilizada no uso de inibidores de aromatase.

Em 2016, Goss et al avaliaram o uso estendido de Letrozol. 1.918 pacientes que haviam utilizado Tamoxifeno ou inibidores de aromatase, foram alocadas em utilizar Letrozol por mais 5 anos, comparando com o grupo controle sem extensão da medicação. Com tempo de seguimento de 6,3 anos, a taxa de recidiva local foi de 95% no grupo do Letrozol versus 91% no grupo controle, e a sobrevida global foi de 93% no grupo do Letrozol versus 95% no grupo controle. Além de não apresentar impacto significativo na sobrevida global, o uso estendido acarretou piora dos sintomas climatéricos e da saúde óssea (dor, fraturas e osteoporose).

Gnant et al em 2021 avaliaram o uso estendido de Letrozol por mais 2 anos versus 5 anos. 3.284 pacientes, tratadas em 75 centros da Áustria, que haviam recebido 5 anos de Letrozol, foram alocadas em 2 grupos: completar 7 anos de Letrozol e outro grupo completando 10 anos de uso. O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença e os desfechos secundários foram: sobrevida global, neoplasia de mama contralateral, segunda neoplasia mamária e fratura óssea. A progressão da doença ou morte ocorreram em 335 mulheres em cada grupo de tratamento em seguimento de 8 anos. Nenhuma diferença entre os grupos ocorreu na maioria dos desfechos secundários, e as análises de subgrupo não indicaram diferenças em nenhum subgrupo particular. O risco de fratura óssea clínica foi maior no grupo de 5 anos do que no grupo de 2 anos (razão de

risco 1,35; IC de 95%, 1,00 a 1,84).

CONCLUSÃO:

Diante dos principais estudos que avaliaram o tempo de utilização da hormonioterapia adjuvante, conclui-se que em casos de pacientes consideradas de alto risco para recidiva local e mortalidade, a extensão da terapia deve ser oferecida: 10 anos de Tamoxifeno e 7 anos de inibidores

A duração ideal da terapia endócrina é padronizada?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

65,8% NÃO | 34,2% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 77,1% NÃO | 22,9% SIM

Anastasio Berrettini Junior

Professor da Universidade São Francisco; Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; Fellow em Mastologia pelo European Institute of Oncology – Milano – Italia; Mastologista do Hospital Santa Catarina – São Paulo.

BIBLIOGRAFIA:

- *Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Br J Cancer (1988) 57, 608-11*
- *Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 6;88(21):1543-9.*
- *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.*
- *Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years*

after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013 Mar 9;381(9869):805-16

-Goss P.E, Ingle J.N, Pritchard K.I, Robert N.J, Muss H, Galow J et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016 July 21; 375(3): 209–219.

-Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Guenther G, Steger G.G, Greil-Ressler S et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:395-405

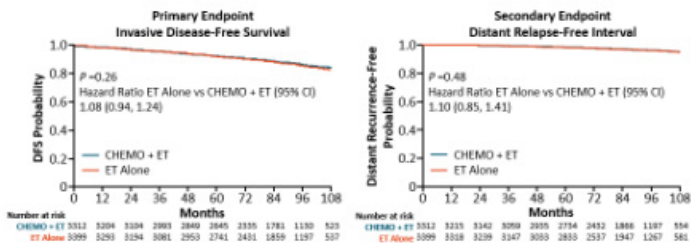
AS ASSINATURAS GENÉTICAS DEVEM SER SOLICITADAS EM MULHERES SEM INDICAÇÃO CLÍNICA DE QUIMIOTERAPIA?

Renata Arakelian

Uma das questões mais relevantes no tratamento do câncer de mama inicial é quando oferecer quimioterapia adjuvante. Sabemos que a quimioterapia reduz o risco de recidiva e morte por carcinoma mamário, mas o grande desafio é selecionar a paciente que irá de fato se beneficiar do tratamento para expô-la ao menor efeito colateral possível. Classicamente essa decisão era baseada em fatores prognósticos como tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, grau, expressão dos receptores de estrógeno, progesterona, HER-2 e invasão linfovascular. Pacientes com tumores de baixo risco, não eram submetidas à quimioterapia. Entretanto, sabe-se que o risco de recorrência depende não só destes fatores prognósticos como também de fatores biológicos, que incluem características proliferativas e genômicas.

O Oncotype Dx é uma assinatura genômica baseada em RT-PCR que mede a expressão de 21 genes (16 genes relacionados ao câncer e 5 genes de referência). Ele usa o recurrence score (RS) para prever o risco de recorrência a distância em 10 anos e foi validado prospectivamente. O TAILORx é um estudo prospectivo que incluiu 10.273 pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, cT1c a cT2 (incluiu também cT1b de alto risco), linfonodo negativo. As pacientes com RS menor ou igual a 10, independente de suas características clínico-patológicas, receberam apenas hormonioterapia adjuvante e tiveram excelentes desfechos clínicos, com sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos de 93,8%. As 6.711 pacientes com RS intermediário, isto é, de 11 a 25, foram randomizadas para receber hormonioterapia versus quimioterapia seguida de hormonioterapia e a endocrinoterapia foi não inferior ao tratamento combinado (Gráfico 1).

Gráfico 1



Sparano. NCIJN 2018; 379:111

Entretanto, análise exploratória evidenciou que as pacientes menores que 50 anos com RS de 16-20 que receberam quimioterapia tiveram diminuição do risco de recorrência de 0,8% em 5 anos e de 1,6% em 9 anos e as com RS de 21-25, diminuição de 3,2% em 5 anos e 6,5% em 9 anos (tabela 1), sugerindo um possível benefício do efeito antiestrogênico associado à menopausa prematura induzida pela quimioterapia.

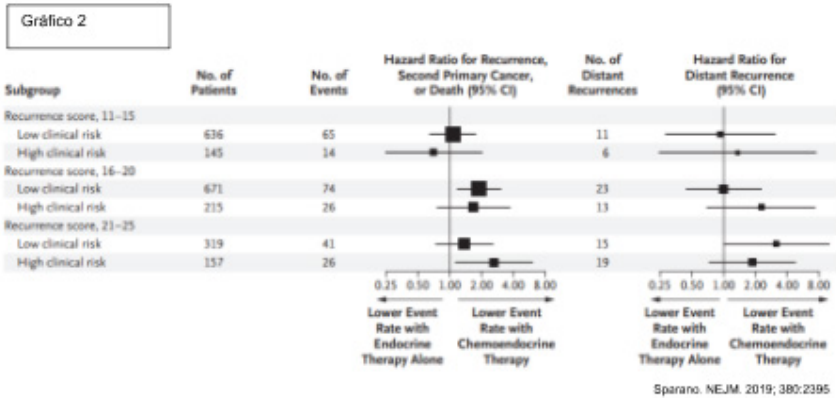
Tabela 1

Freedom From Recurrence of Breast Cancer at Distant Site		
RS, Treatment	5 Yr	9 Yr
≤10, ET	99.7 ± 0.3	98.5 ± 0.8
11-15, ET	98.8 ± 0.6	97.2 ± 1.0
11-15, Chemo + ET	98.5 ± 0.7	98.0 ± 0.8
16-20, ET	98.1 ± 0.7	93.6 ± 1.4
16-20, Chemo + ET	98.9 ± 0.5	95.2 ± 1.3
21-25, ET	93.7 ± 1.7	86.9 ± 2.9
21-25, Chemo + ET	96.4 ± 1.2	93.4 ± 2.3
≥26, Chemo + ET	91.1 ± 1.6	88.7 ± 2.1

Sparano. NCIJN 2018; 379:111

Um objetivo secundário do TAILORx foi determinar se o risco clínico acrescenta informações ao Oncotype Dx no que diz respeito ao prognóstico e benefício de quimioterapia. O risco clínico foi definido aos moldes do estudo MINDACT, no qual baixo risco clínico é aquele tumor com até 3 cm grau 1, 2 cm grau 2 ou até 1 cm grau 3 e alto risco todos os tumores que não se encaixam na definição de baixo risco. Sparano publicou em 2019 análise secundária, que mostrou existir significativa interação entre tratamento com quimioterapia, idade (≤50 versus >50 anos) e

status menopausal com o recurrence score, sugerindo uma redução clinicamente significativa do risco de recorrência a distância para pacientes na pré-menopausa e com RS de 16 a 25, independente do risco clínico, isto é, mesmo para paciente com baixo risco clínico (Gráfico 2).



Em 2020, Sparano publicou análise das pacientes com RS de 26 a 100. As pacientes tratadas com quimioterapia tiveram sobrevida livre de recorrência de 93% em 5 anos, desfecho significativamente melhor que o esperado para mulheres tratadas apenas com hormonioterapia. Interessante notar que 43% das mulheres com RS de 26-100 eram de baixo risco clínico (tabela 2).

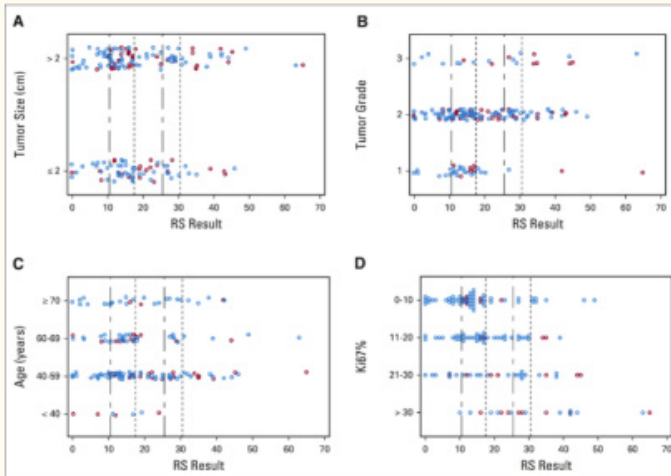
Estudo publicado em 2021 estratificou o RS por categorias clínico-patológicas como tamanho do tumor, grau, idade e Ki 67 e novamente observou que tumores classicamente caracterizados como de baixo risco podem ter RS alto, confirmando que o risco clínico-patológico não corresponde necessariamente ao risco genômico medido pelo Oncotype-Dx (Figura 1).

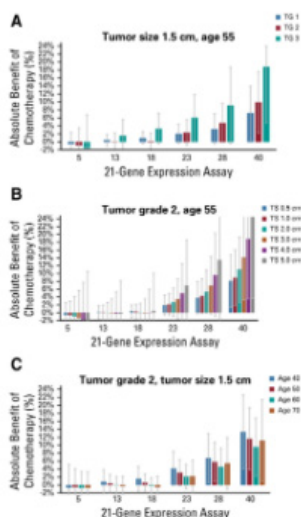
Também em 2021 foi desenvolvida uma nova ferramenta online, a RSclin, que integra o RS com as características clínico-patológicas com a finalidade de guiar a indicação de quimioterapia adjuvante. A ferramenta foi desenvolvida a partir de uma metanálise paciente específica que incluiu 10.004 pacientes com carcinoma de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo e linfonodo negativo, em sua maioria participantes do TAILORx. A ferramenta foi validada externamente em uma coorte de 1.000 pacientes, que refletem pacientes do mundo real.

180 Com o RSclin é possível estimar o benefício absoluto da quimioterapia integrando o impacto do RS, grau tumoral, tamanho e idade no

prognóstico e o efeito preditivo do RS no benefício da quimioterapia. Os resultados indicam que nem todos os pacientes com fatores de risco clássicos favoráveis não derivam benefício da quimioterapia (Figura 2).

Study Arm	No. (%)						
	Total	Taxane and Cyclophosphamide	Anthracycline Without Taxane	Anthracycline Plus Taxane	CMF	Other	No Chemotherapy
No.	1380	500	134	244	52	81	89
Age, y							
Median (range)	56 (23-75)	57 (23-74)	57 (31-75)	53.5 (30-75)	61.5 (40-75)	54 (36-75)	56 (36-75)
IQR	(49-63)	(50-63)	(50-63)	(46-60)	(53-67.5)	(49-62)	(50-63)
Mean (SD)	53.8 (9.4)	56.2 (9.3)	56.3 (8.8)	53.3 (9.8)	60.0 (9.7)	53.4 (8.9)	53.9 (9.4)
<40	79 (6)	33 (6)	13 (4)	26 (11)	1 (2)	1 (1)	5 (6)
41-50	130 (24)	127 (22)	76 (23)	65 (27)	10 (19)	29 (36)	23 (26)
51-60	512 (37)	217 (37)	127 (41)	92 (38)	12 (23)	21 (26)	33 (37)
61-70	395 (28)	185 (31)	93 (28)	52 (21)	20 (38)	26 (32)	19 (21)
71-75	73 (6)	27 (5)	15 (4)	9 (4)	9 (17)	4 (6)	9 (10)
Premenopausal	407 (29)	158 (27)	91 (27)	99 (41)	10 (19)	25 (31)	24 (27)
Postmenopausal	982 (71)	431 (73)	243 (73)	145 (59)	42 (81)	56 (69)	65 (73)
Tumor size, cm							
Median (range)	1.7 (0.2-21.4)	1.7 (0.5-8.4)	1.6 (0.2-21.4)	1.95 (0.6-7.0)	1.5 (0.6-3.7)	1.6 (0.5-3.8)	1.7 (0.6-3.8)
IQR	(1.3-2.3)	(1.3-2.3)	(1.2-2.2)	(1.4-2.5)	(1.1-3.7)	(0.5-2.1)	(1.3-2.2)
Mean (SD)	1.88 (0.99)	1.8 (0.8)	1.9 (1.4)	2.1 (1.0)	1.6 (0.7)	1.8 (0.8)	1.8 (0.7)
Distribution							
≤1.0	188 (14)	73 (12)	51 (15)	31 (13)	13 (21)	14 (17)	8 (9)
1.1-2.0	741 (53)	324 (55)	180 (54)	109 (45)	30 (58)	44 (54)	54 (61)
2.1-3.0	348 (25)	153 (26)	75 (22)	74 (30)	9 (17)	15 (19)	22 (25)
3.1-4.0	91 (7)	33 (6)	22 (7)	21 (9)	2 (4)	8 (10)	5 (6)
>4.1	20 (1)	5 (1)	6 (2)	9 (4)	0	0	0
Unknown	1	1	0	0	0	0	0
Histologic grade							
Low	89 (7)	34 (6)	22 (7)	17 (7)	1 (2)	5 (6)	10 (11)
Intermediate	500 (43)	269 (46)	146 (45)	90 (38)	26 (55)	26 (33)	33 (38)
High	681 (50)	277 (48)	160 (49)	132 (55)	20 (43)	48 (61)	44 (51)
Unknown	29	9	6	5	5	2	2
ER expression							
Negative	40 (3)	17 (3)	10 (3)	10 (4)	1 (2)	2 (2)	0
Positive	1340 (97)	572 (97)	324 (97)	234 (96)	51 (98)	79 (98)	89 (100)
PgR expression							
Negative	405 (30)	177 (32)	75 (23)	81 (33)	15 (29)	30 (38)	27 (30)
Positive	948 (70)	381 (68)	257 (77)	161 (67)	37 (71)	50 (62)	62 (70)
Unknown	36	31	2	2	0	1	0
Clinical risk							
Low	589 (43)	256 (44)	149 (45)	90 (38)	26 (55)	31 (39)	37 (43)
High	770 (57)	323 (56)	179 (55)	149 (62)	21 (45)	48 (61)	50 (57)
Unknown	30	10	6	5	5	2	2



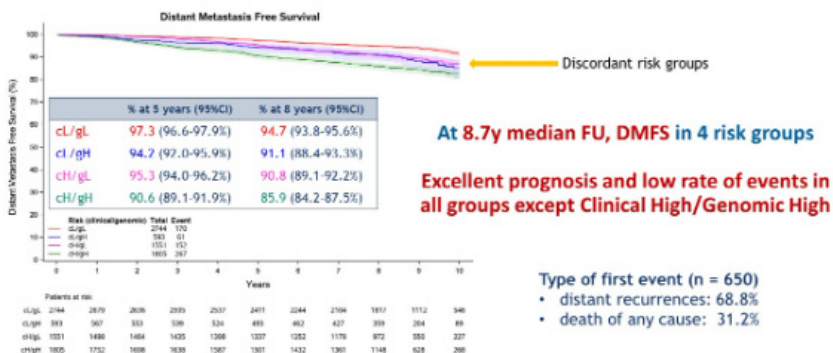


O MammaPrint é um teste genômico que avalia 70 genes e classifica pacientes com carcinoma de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo em baixo ou alto risco genômico. O estudo prospectivo de fase 3 MINDACT randomizou pacientes discordantes no que diz respeito às características clínicas e genômicas para serem tratadas com hormonioterapia ou quimioterapia e hormonioterapia. Em apresentação da ASCO 2020, revelou-se que pacientes com baixo risco clínico, independente de seu risco genômico, não derivaram benefício da quimioterapia adjuvante (Tabela 3 e Gráfico 3)

Distant metastasis-free survival in early breast cancer by clinical and genetic risk groups

Endpoint	C-Low/G-Low (n = 2,744)	C-Low/G-High (n = 593)	C-High/G-Low (n = 1,551)	C-High/G-High (n = 1,805)
5-year DMFS	97.3%	94.2%	95.3%	90.6%
8-year DMFS	94.7%	91.1%	90.8%	85.9%

Abbreviations: C, clinical; DMFS, distant metastasis-free survival; G, genetic.



A partir dos dados acima expostos, fica claro que as características clínico-patológicas isoladamente não fornecem a melhor informação para tomada de decisão acerca do benefício da quimioterapia adjuvante. Na era da medicina de precisão, caminhamos para avaliação combinada dos riscos clínico-patológicos e genômicos. Pacientes na pós-menopausa, com baixo risco clínico, podem ter alto risco genômico pelo Oncotype Dx e se beneficiar de quimioterapia adjuvante, assim como pacientes na pré-menopausa com baixo risco clínico também se beneficiam da quimioterapia adjuvante caso tenham risco genômico intermediário ou alto pelo Oncotype Dx.

Guidelines da ASCO e NCCN recomendam que pacientes com carcinoma de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo com tumores acima de 0,5 cm realizem o Oncotype para auxiliar na tomada de decisão acerca da indicação da quimioterapia adjuvante. A mesma recomendação não se aplica ao Mammaprint, uma vez que pacientes com baixo risco clínico, independente do risco genômico, não se beneficiam da quimioterapia.

Respondendo à pergunta: as assinaturas genéticas devem ser solicitadas em mulheres sem indicação clínica de quimioterapia? A resposta é: Oncotype sim e Mammaprint não.

As assinaturas genéticas devem ser solicitadas em mulheres sem indicação clínica de quimioterapia?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

52,6% NÃO | 47,4% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 65,7% NÃO | 34,3% SIM

Renata Arakelian

Oncologista Clínica do grupo Americas.

BIBLIOGRAFIA:

- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-21.
- Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380 (25):2395-2405.
- Mattar A, Fonseca GR, Romão MBA, et al. *JCO Glob Oncol*. 2021; 7:1003-1011.
- Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39:557-564.
- Cardoso F, Veer LV, Poncet C, et al. *J Clin Oncol*. 2020; 38:15 suppl,506.

GENÉTICA E ALTO RISCO

INTRODUÇÃO

Marcelo Madeira e Carolina Valadares

Certamente o futuro do enfrentamento ao câncer de mama passa pela avaliação personalizada com a identificação das pessoas que são portadoras de mutações ou de riscos hereditários, para que se possa tomar as melhores decisões de prevenção e tratamento.

Desde a descoberta dos genes BRCA1 e BRCA2, há mais de duas décadas, o conhecimento a respeito dos mecanismos da biologia e predisposição genética ao câncer de mama tem crescido de forma exponencial. Foram identificados novos genes que apresentam variantes patogênicas, causando aumento do risco da doença. Além disso, polimorfismos de nucleotídeo (SNPs) que modificam o risco de câncer de mama em indivíduos com mutações BRCA1/2 são agora conhecidos.

Análises multifatoriais e estudos familiares também foram desenvolvidos para validar genes, classificar as variantes de significado desconhecido (VUS) e medir a magnitude do risco conferida por variantes patogênicas conhecidas. Foram descobertos SNPs de baixo risco que podem ser incorporados em modelos de predição para melhorar a identificação de mulheres com risco de câncer de mama na população geral.

No entanto, ainda temos muito mais dúvidas do que certezas quando o assunto é alto risco e genética do câncer de mama. A próxima década promete elucidar ainda mais os aspectos da redução de risco do câncer de mama. O conhecimento mais aprofundado dos mecanismos da biologia do câncer propiciará também tratamentos mais eficazes e cuidados mais personalizados e precisos.

Alguns destes temas atuais e mesmo polêmicos foram explorados e discutidos em nossa reunião de consenso do dia 25/11/2021. Na ocasião, contamos com a contribuição de mastologistas, oncologistas e geneticistas elaborando diretrizes fundamentadas nas melhores evidências da literatura atual. Os textos a seguir resumem a revisão da

literatura realizada por estes proeminentes autores para responder uma pergunta objetiva para cada questão levantada:

1. **A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e P53? (Dr. Renato Cagnacci)**
 2. **O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância? (Dr. João Bosco Ramos Borges)**
 3. **Mulheres com alto risco familiar para carcinoma de mama e painel genético negativo devem ser submetidas a cirurgia profilática? (Dr. Lincon Mori)**
 4. **O escore poligênico deve determinar conduta clínica? (Dr. José Cláudio Casali)**
 5. **Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral? (Dr. Rodrigo Gonçalves)**
-

Marcelo Madeira

Professor Associado da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein; Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Mastologia –Regional São Paulo; Mestre e Doutor em Ciências pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Carolina Valadares

Título de especialista em mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia. Título de especialista em mamografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, Sociedade Brasileira de Mastologia e Febrasgo. Membro do Corpo Clínico da Santa Casa de Belo Horizonte, Redimasto e Biocor Instituto. Mestrado em andamento no programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

A MASTECTOMIA PROFILÁTICA DEVE SER REALIZADA EM PACIENTES COM MUTAÇÃO DE PALB2 E TP53?

*Renato Cagnacci Neto, Fabiana Baroni Alves Makdissi,
José Cláudio Casali da Rocha e Allyne Queiroz Carneiro Cagnacci*

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença que afeta principalmente mulheres de maneira esporádica, porém em torno de 5 a 10% dos casos ocorrem em pacientes portadoras de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. O conhecimento científico sobre pacientes com essas condições vem crescendo exponencialmente nas últimas décadas, porém com uma concentração de dados e estudos nas mutações dos genes BRCA, os primeiros a serem estudados. Com a popularização dos painéis multigênicos na última década, entretanto, observamos progressiva importância de outros genes de alta e moderada penetrância, tais como TP53, ATM, CHEK2, CDH1 e PALB2. Neste texto discutiremos os genes PALB2 e TP53, assim como a indicação de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e mastectomia contralateral profilática (MCP) em portadoras destas mutações.

REVISÃO DA LITERATURA

PALB2

O gene PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) foi associado ao câncer de mama pela primeira vez em 2007, sendo incluído nos painéis multigênicos a partir de 2012. Este cresceu muito em importância recentemente graças a publicações que compararam seu risco de câncer ao da mutação do gene BRCA2, sendo reclassificado como gene de alto risco para câncer de mama pelo American College of Medical Genetics and Genomics e diversos outros consensos pelo mundo. Boa parte dos dados mais atuais sobre PALB2 vêm de um estudo multicêntrico publicado em 2020, o qual acompanhou uma coorte de 524 famílias portadoras

desta mutação. Neste observou-se um risco de 53% de desenvolvimento de câncer de mama até os 80 anos de idade (risco relativo em torno de 7.18 para nascidas entre 1950 a 1959, com valores maiores em mulheres mais jovens). Este resultado (risco relativo >5) fez com que muitos centros reclassificassem a mutação PALB2 como de alto risco para câncer de mama. Antes de 2020, a mutação PALB2 era considerada de moderado risco, pois estudos retrospectivos prévios na literatura mostravam risco relativo menor, variando de 3.83 a 5.02.

A literatura consistentemente mostra que diversos fatores influenciam no risco de câncer de mama para portadores da mutação, como história familiar e fatores ambientais/epigenéticos. Na primeira coorte citada, por exemplo, observou-se um risco de 52% de câncer de mama para mulheres sem histórico familiar de câncer (sem mãe afetada por câncer de mama até os 50 anos e avó materna afetada até os 70 anos) versus um risco de 76% para mulheres com essas familiares afetadas por câncer. Considerando as influências externas no risco de desenvolvimento de neoplasia maligna de mama, atualizou-se a calculadora de risco BOADICEA para CanRisk-BOADICEA, que atualmente é capaz de estimar o risco de câncer em pacientes portadores da mutação PALB2 e é sugerida por vários consensos na tomada de decisão para estas pacientes. Não temos dados definitivos quanto ao risco de câncer em mama contralateral, apenas a estimativa de 10% de risco cumulativo em 5 anos, advindo de uma única coorte na literatura médica com 116 pacientes mutadas. Em relação aos subtipos moleculares do câncer de mama não há clara correlação desta mutação genética com subtipo específico, apenas o relato de maior ocorrência de tumores triplo negativos em uma mutação fundadora finlandesa. Finalmente, em relação ao prognóstico, a literatura relata pior prognóstico em pacientes portadoras de mutação PALB2, porém novamente proveniente de dados escassos, observacionais e com os habituais vieses associados; fato que não nos permite tomar conclusões definitivas. O principal estudo diretamente relacionado ao prognóstico é uma coorte polonesa de 116 pacientes com câncer de mama e mutação PALB2, demonstrando sobrevida global em 10 anos de 48% para pacientes mutadas versus 75% em não-mutadas. Baseado nos riscos discutidos previamente, a NCCN® (v1.2022), ASCO/ASTRO/SSO (2020) e o American College of Medical Genetics and Genomics (2021) sugerem:

Discutir com paciente MBRR (pacientes sem câncer)

Discutir com paciente MCP (pacientes com câncer)

TP53

O TP53 é um gene crucial na supressão de tumores, sendo denominado o “guardião do genoma”. Sua mutação germinativa foi descrita

pela primeira vez em 1969 por Li e Fraumeni, ao observarem quatro famílias com casos de sarcoma na infância. É uma síndrome rara, estima-se que afeta entre 1 em 5.000 pessoas até 1 em 20.000 pessoas. No Brasil temos a mutação fundadora p.R337H, com incidência estimada em 0,3% da população do Sul e Sudeste do país. A maior parte dos dados sobre síndrome de Li-Fraumeni são referentes à síndrome clássica, a primeira descrita. A prevalência aumenta quanto mais jovem a paciente, sendo estimada em 5 a 8% dos casos de câncer de mama em mulheres com menos de 30 anos de idade e sem mutação BRCA detectada. Portadores desta síndrome podem ser acometidos por um vasto espectro de tumores associados. De acordo com dados da IARC-OMS o câncer de mama é o mais frequente na síndrome clássica (29.5%), seguido de sarcomas de partes moles (12.7%), cérebro (12%), adrenal (10%), ossos (9%) e outros. A ocorrência de múltiplos tumores primários em um mesmo paciente é significativa, em torno de 15% para um segundo primário e 4% para um terceiro primário. Devido a este fato, a sobrevida livre de câncer (de qualquer tipo) decresce com a idade; em mulheres com a síndrome clássica esta é estimada em 65% aos 30 anos, 33% aos 45 anos e 2.9% aos 60 anos. A penetrância para câncer de mama é alta na síndrome clássica, em torno de 85% aos 60 anos de idade, de acordo com dados do National Cancer Institute, sendo que o risco inicia-se no fim da adolescência e atinge seu pico aos 40 anos de idade. Pequenas coortes de pacientes com TP53 mutado (síndrome clássica) e câncer de mama relatam uma alta frequência tumores luminais e HER2 positivos, sendo em torno de 80% dos casos RH positivos e 63% dos casos HER2 positivos. Entretanto, não temos dados específicos de pior prognóstico no câncer de mama em pacientes com mutação TP53 devido à superposição da mortalidade de outros tumores primários.

A mutação fundadora brasileira p.R337H, entretanto, tem especial importância para os mastologistas brasileiros. Esta tem comportamento e espectro de tumores diferentes da síndrome clássica, frequentemente não preenchendo os critérios para esta. É considerada a única mutação fundadora para síndrome de Li-Fraumeni e praticamente não ocorre fora do Brasil. Em relação ao câncer de mama, a mutação p.R337H apresenta várias características diferentes da síndrome clássica. Apesar de ser o tumor mais comum em pacientes adultos, assim como na síndrome clássica, a penetrância é menor, em torno de 50%, além de ocorrer mais tardiamente, em média aos 42 anos de idade (versus 30 anos da síndrome clássica). Em pacientes p.R337H também foi observada menor incidência de tumores HER2 positivos, mais casos de bilateralidade (em torno de 50%) e associação com alguns casos de tumores phyllodes. Devemos ressaltar, entretanto, que o número pequeno de famílias observadas não permite tirar conclusões definitivas quanto às estimativas previa-

mente citadas.

Finalmente, pequenos estudos observacionais relataram ocorrência de tumores radioinduzidos em pacientes mutadas submetidas à radioterapia terapêutica: o estudo de Heymann et al. com 8 pacientes e os estudos nacionais de Gondim et al. com 9 pacientes e Petry et al. com 16 pacientes (neste com 62% de pacientes com mutação p.R337H). Baseado nos riscos discutidos previamente, a NCCN® (v1.2022) sugere:

Discutir com paciente MBRR (pacientes sem câncer)

Discutir com paciente MCP (pacientes com câncer)

DISCUSSÃO

Baseado nos consensos mais atuais, cirurgia profilática pode ser oferecida a pacientes com mutações PALB2 e TP53 em diversas situações, afinal a recomendação unânime de “discutir cirurgia redutora de risco” é bastante abrangente. Essa estratégia, entretanto, deve ser usada de forma individualizada e baseada em diversos fatores, como idade (evitar em idosas), comorbidades (evitar em pacientes com comorbidades importantes), história familiar de câncer (favorecer pacientes com história familiar positiva) e outros. A cirurgia redutora de risco pode trazer benefícios em várias situações, como, por exemplo, retirar a necessidade de radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial e mutação TP53, com intuito de minimizar a possível ocorrência de tumores rádio-induzidos no futuro. Outra indicação de cirurgia redutora de risco é possibilitar que pacientes mutadas (tanto PALB2 quanto TP53) diminuam o risco de desenvolver câncer durante a vida, doença cujo rastreamento de alto risco e tratamento são onerosos e com importantes efeitos colaterais (físicos, psicológicos, sociais, etc.). É fundamental, entretanto, que a discussão entre médico e paciente também aborde de maneira franca a escassez de dados científicos, a ausência de aumento de sobrevida global e também os efeitos colaterais da cirurgia, bastante conhecidos por nós mastologistas, mas frequentemente subestimados pelas pacientes. A abordagem multidisciplinar é muito importante nesses casos e deve ser buscada sempre que possível, pois o aconselhamento genético e o acompanhamento psicológico são essenciais na divisão de responsabilidades, na resolução de dúvidas e no suporte emocional, levando a uma tomada de decisão consciente e com menor chance de arrependimento.

CONCLUSÃO

A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e TP53? Sim. Esses procedimentos, entretanto, não

devem ser rotineiramente realizados simplesmente devido ao diagnóstico de mutação genética. Idealmente as pacientes devem receber avaliação multidisciplinar, com cirurgia oferecida e realizada em casos individualizados, após ampla discussão de riscos e benefícios e com decisão compartilhada.

A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e TP53?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

SIM 81,8% | NÃO 18,2%

Opinião Sócios SBM-SP: 73,2% SIM | 26,8% NÃO

Renato Cagnacci Neto

Mastologista do Centro de Referência da Mama do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (SP); Vice-coordenador da Residência de Mastologia do A.C. Camargo Cancer Center (SP)

Fabiana Baroni Alves Mkdissi

Mastologista, Head do Centro de Referência da Mama do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Doutora em Oncologia pela FMUSP (SP); Membro da Academia Brasileira de Medicina de Reabilitação e Academia Brasileira de Mastologia

José Cláudio Casali da Rocha

Head do Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Doutor em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (SP); Pós-doutor em Farmacogenética pelo St. Jude Children's Hospital (EUA; membro da Sociedade Brasileira de Mastologia

Allyne Queiroz Carneiro Cagnacci

Oncologista Clínica, Chefe do Departamento de Oncogenética do Centro de Oncologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (SP); Médica do Departamento de Câncer Hereditário do ICESP (SP); Membro do Clinical Cancer Genomics Community of Practice do City of Hope Cancer Center (EUA)

BIBLIOGRAFIA:

- Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes W, James P, Ngeow J, Schmutzler R et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1416-1423.
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic V1.2022 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021 [cited 30 December 2021]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
- Tung N, Boughey J, Pierce L, Robson M, Bedrosian I, Dietz J et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18):2080-2106.
- Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;167(2):417-423.
- Pinto E, Zambetti G. What 20 years of research has taught us about the-TP53p.R337H mutation. *Cancer*. 2020;126(21):4678-4686.

O USO DE HORMÔNIOS NA ANTICONCEPÇÃO E NO CLIMATÉRIO DEVE SER CONTRAINDICADO EM MULHERES COM MUTAÇÕES DE ALTA PENETRÂNCIA?

João Bosco Ramos Borges

INTRODUÇÃO

Contraceção é assunto fundamental, seja para a mulher que não quer engravidar imediatamente, seja àquela que quer protelar indefinidamente. Também os sintomas climatéricos se tornam evidentes e mais intensos nas mulheres submetidas à ooforectomia profilática, ou naquelas que tenham sintomas por quimioprevenção ou por sintomas precoces, o que impacta na qualidade de vida destas mulheres. Nessa situação, a terapia hormonal (TH) é a medida de melhores resultados.

E aí se pergunta: “O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância?”

Inicialmente falando de contraceção hormonal (CH), o NCCN, 2022, já na abordagem clínica das pacientes com câncer genético, chama a atenção para a abordagem cuidadosa na busca de informações da contraceção que a paciente está em uso.

Em 2010, no estudo WECARE, a associação entre o uso de CH e o risco de câncer de mama contralateral não diferiu significativamente entre portadoras e não portadoras de mutação; no entanto, como as portadoras teriam um risco basal mais alto de segundo câncer primário, mesmo um pequeno aumento potencial no risco como resultado do uso de CH pode ser clinicamente relevante. E, em 2011, uma metanálise de Cibula D, et al concluiu que os dados sobre o risco de câncer de mama associado ao uso de CH em portadores da mutação BRCA eram heterogêneos e os resultados inconsistentes.

No mesmo 2011, Bernholtz S, et al, em estudo com população judaica, com análise de regressão logística multivariada, estratificando por

ano de nascimento, idade da menarca, amamentação e número de nascimentos, mostrou que o uso de CH foi significativamente associado ao câncer de mama e numa idade mais precoce no diagnóstico deste câncer. Concluíram que o uso de CH e a origem paterna da mutação afetariam a penetrância do câncer de mama em portadores da mutação judaica BRCA1 e BRCA2.

Na clássica metanálise de 8 estudos de Moorman, em 2013, é relatado que usuários atuais ou recentes têm um risco maior de câncer de mama, mas conclui-se que a associação com o uso de CH, o risco de aumento de câncer de mama entre as mulheres que são portadoras de mutação BRCA1 ou BRCA2 não é significativo, ou seja, o risco é semelhante ao que se refere à população geral. E no mesmo ano, uma revisão sistemática de Gierisch JM et al (em que Moorman também é co-autor) refere que, com base nas estimativas pontuais das metanálises, o aumento aproximado no risco absoluto estimado de câncer de mama ao longo da vida devido ao uso de anticoncepcionais orais é de 0,89%.

Em 2014, Kotsopoulos, Lubinski, Lynch, Eisen, Narod, entre outros, no Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group, referem que o uso de contraceptivos orais antes dos 25 anos aumenta o risco de câncer de mama precoce entre mulheres com mutação BRCA1 e o risco aumenta com a duração do uso. Neste mesmo ano, no entanto, Friebel, Domchek e Rebbeck concluíram em metanálise e revisão sistemática que os contraceptivos orais foram associados a um risco reduzido entre os portadores da mutação BRCA1 e 2.

A ESMO em 2016 colocou em seu guideline que o uso CH é considerado medida de redução de risco para câncer de ovário [II, C]. Deveria, no entanto, ser observado que há dados conflitantes se o CH aumenta o risco de câncer de mama entre os portadores de BRCA1/2.

Em 2017, grupo italiano, com Angela Toss et al, publica que em relação às mutações BRCA, o uso atual ou passado de CH não mostrou modificar significativamente o risco de câncer de mama. Particularmente, o risco de câncer de mama não foi influenciado pela duração do uso, e o uso superior a 10 anos não aumentou o risco nesses grupos.

Nova publicação em 2018, no entanto, sugere outros métodos que não hormonais, referindo que, dada a segurança incerta do uso de CH por longo prazo para portadores da mutação BRCA1/2, outras indicações além de hormônios devem ser discutidas.

O NICE inglês (National Institute for Health and Care Excellence) em 20/11/2019 refere em sua página na internet, que nas mulheres com mutação BRCA, frente aos efeitos conflitantes do aumento de risco para câncer de mama nas mulheres abaixo de 40 anos e a proteção contra câncer de ovário, a contracepção hormonal deveria ser discutida. No entanto, nunca para apenas proteção contra câncer de ovário.

O FSRH inglês (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare), em setembro de 2019, coloca para mutações de genes conhecidos, o critério de elegibilidade 2, para o uso de contracepção hormonal (seja Depo-provera injetável, sistema intrauterino de levonorgestrel, implante de progestogênio, pílula de progestogênio, ou contracepção hormonal combinada). Apenas no início do uso de hormônio como método contraceptivo seria critério de elegibilidade 3. Sua continuidade muda o critério para 2, como referido.

Huber D. et al, numa revisão sistemática em 2020, conclui que um aumento no risco de câncer de mama devido ao CH não pode ser excluído, e portanto, mulheres com mutação BRCA que consideram o uso de CH devem ser informadas sobre o possível aumento no risco de câncer de mama e sobre métodos contraceptivos alternativos.

COMO CONCLUSÃO:

- O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS NÃO AUMENTA A INCIDÊNCIA GLOBAL DE CÂNCER EM BRCA MUTADO;
- PREFERIR BAIXA DOSE;
- PREFERIR USAR APÓS 25 ANOS E POR MENOS DE 10 ANOS;
- OS ESTUDOS NÃO LEVAM EM CONTA FATORES QUE MODIFICAM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA MAIS QUE CONTRACEPÇÃO HORMONAL (COMO ÁLCOOL, AMAMENTAÇÃO);
- CH NÃO DEVE SER USADO EXCLUSIVAMENTE PARA A PREVENÇÃO DO C NCER DE OVÁRIO NESTA POPULAÇÃO;
- OUTRAS INDICAÇÕES DE CH DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS.

Em resposta à pergunta, NÃO, contracepção hormonal não deve ser contraindicada neste grupo.

Falando de TH nas mutações de alta penetrância, em 2013, em plenária em que participei (Sociedade Brasileira de Mastologia e SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério, com apoio da FEBRASGO), concluiu-se que, de forma geral, as evidências relativas aos efeitos da TH em populações de elevado risco para câncer de mama apresentam baixo nível de evidência. Mas apesar da maioria das evidências não demonstrar que a TH acrescenta risco às mulheres de risco aumentado para câncer de mama desenvolverem câncer de mama ao longo de suas vidas, não se recomenda a TH de forma geral, devendo a indicação ser discutida caso a caso, com os devidos esclarecimentos e anuência da paciente.

Mais recentemente, a mesma SOBRAC, no seu Consenso brasileiro de terapêutica hormonal da menopausa (São Paulo: Leitura Médica; 2018) deixa claro que há evidências de que a TH administrada a mulheres portadoras de mutação BRCA1 e submetidas à ooforectomia profilática

não aumente o risco de desenvolver câncer de mama (nível de evidência: B).

O NCCN aborda logo na sua primeira página na internet sobre manejo das variantes patogênicas, a importância do aconselhamento frente ao desejo reprodutivo (contracepção) e sobre a terapia hormonal do climatério. Na versão 2021 claramente diz que os sintomas de ondas de calor (por climatério ou drogas redutoras de risco) devem ter um tratamento não hormonal.

A ESMO (European Society for Medical Oncology), no seu guideline de prática clínica para prevenção e screening de câncer, nas modificações de estilo de vida, diz que a TH deve ser evitada. No entanto, a mesma ESMO coloca que o uso de TH em curto prazo para aliviar os sintomas da menopausa após salpingo ooforectomia redutora de risco (SOB) é segura entre portadores saudáveis da mutação BRCA1/2 (III.B).

Nos EUA, o NAMS (North American Menopause Society) no seu Position Statement de 2017 dizia que TH em mulheres com fator de risco genético para câncer de mama tem evidências observacionais limitadas, e não aumenta o risco de câncer de mama após ooforectomia para mutação de mulheres BRCA1 ou 2. Mulheres BRCA-positivas sem câncer de mama, que sofreram menopausa cirúrgica (SOB), os benefícios do estrogênio para diminuir os riscos à saúde causados pela perda prematura de estrogênio precisam ser considerados (Nível II). Com base em estudos observacionais limitados, considerar a oferta de TH sistêmica até a idade da menopausa (52 anos). Discussões sobre mais uso deve ser individualizado (Nível II).

Nestas mulheres mutadas e ooforectomizadas, o uso de TH tem respaldo nestes estudos:

- The PROSE Study Group: coorte prospectiva, 462 portadores de mutação BRCA 1/2, follow up: 7,6 anos. TH não alterou redução de risco relacionada à ooforectomia (RR 0,37 IC95% 0,14-0,96). Rebbeck TR, et al. J Clin Oncol. 2005.
- Estudo caso-controle: 472 portadoras de mutação BRCA1. TH não se associou ao aumento de risco de câncer de mama. Eisen A, et al. J Natl Cancer Inst. 2008.
- Coorte prospectiva de 1299 portadoras de mutação BRCA 1/2. TH após ooforectomia (follow up de 5,4 anos), não aumentou risco de câncer de mama. Domchek SM, et al. Journal of Clinical Oncology, 2011.
- Coorte prospectiva com 872 portadoras de mutação de BRCA1. Follow up de 7,6 anos. TH após ooforectomia não se associou a aumento de risco de câncer de mama. Kotsopoulos J, et al. JAMA Oncol. 2018.

Revisão sistemática sobre a segurança da TH em mulheres com mutação BRCA sob SOB profilática, embora permaneça uma escassez de

dados sobre este assunto, conclui que essas pacientes se beneficiam do tratamento, especialmente no que se refere a sintomas da menopausa sem um risco aparentemente aumentado de câncer de mama. Decisões sobre o uso de TH em mulheres que se submetem à SOB após a detecção de uma mutação BRCA devem ser individualizadas com base na consideração cuidadosa dos riscos e benefícios. No entanto, os riscos de um diagnóstico de câncer subsequente parecem pequenos, particularmente no que diz respeito aos benefícios do tratamento proporcionado pela TH.

A biblioteca UpToDate, em 2021, diz que TH isolada com estrogênio pode ser uma opção para mulheres mais jovens que não são tratadas adequadamente com abordagens não hormonais, particularmente aquelas que foram submetidas à mastectomia para redução de risco. Para as portadoras que não se submetem à mastectomia para redução de risco, aconselha-se a respeito de um risco teoricamente aumentado de câncer de mama, embora os dados sejam limitados, a:

- limitar a duração da TH: interromper a TH aos 51 anos, a idade média da menopausa natural.
- histerectomia concomitante – mas histerectomia não deve ser indicada rotineiramente.
- alternativa de uma formulação transdérmica de estrogênio em dose ultrabaixa, com a qual a oposição à progestina seria necessária apenas periodicamente (por exemplo, a cada 6 a 12 meses).

COMO CONCLUSÃO:

TH APENAS NAS MUTADAS PÓS-OOFORRECTOMIA ATÉ 50-52 ANOS;
OUTRAS INDICAÇÕES DE TH DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS.

Respondendo à pergunta, SIM, o uso de hormônios no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância. Seu uso deve ser individualizado, pesando risco e benefício sempre bem discutido e esclarecido com a portadora de mutação.

O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em em mulheres com mutações de alta penetrância?

OPINIÃO DO REVISOR:

Para anticoncepção: NÃO | Para climatério: SIM

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

54,5% NÃO | 45,5% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 46,4% SIM | 53,6% NÃO

João Bosco Ramos Borges

Professor Titular de Ginecologia FMJ-São Paulo; Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional SP

MULHERES COM ALTO RISCO FAMILIAR PARA CARCINOMA DE MAMA E PAINEL GENÉTICO NEGATIVO DEVEM SER SUBMETIDAS À CIRURGIA PROFILÁTICA?

Lincon Jo Mori

Estima-se que a grande maioria dos cânceres de mama são Esporádicos (70% a 80%), tendo causas não hereditárias. Os ditos Hereditários (5% a 10%) apresentam variante genética de suscetibilidade a câncer e/ou síndromes genéticas específicas, alguns com padrão de herança autossômica dominante. Por sua vez, os cânceres de mama Familiares (15% a 20%) são caracterizados por antecedente familiar positivo para câncer de mama e/ou outros cânceres, sem padrão específico de hereditariedade.

Os cânceres de mama de alto risco familiar apresentam:

1. pelo menos um familiar de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama:
 - idade < 50 anos,
 - câncer de mama bilateral,
 - câncer de ovário em qualquer faixa etária.
2. pacientes com mutação ou com parentes de 1º grau (lado materno ou paterno), com mutação patogênica em BRCA1 ou BRCA2 e outras síndromes genéticas como Li-Fraumeni (TP53), Cowden (PTEN), CDH1, Peutz-Jegher (STK11) e outros genes;
3. ascendência judia Ashkenazi;
4. homens com diagnóstico de câncer de mama, qualquer grau de parentesco;
5. ou múltiplos casos na família e/ou associação a outros tumores.

Carbine et al., em 2018, em uma revisão sistemática com 61 estudos (n=15.077) avaliaram:

1. que a mastectomia profilática bilateral diminuiu a incidência e morte por câncer de mama em estudos observacionais, contudo os autores sugeriram que mais estudos prospectivos e rigorosos são necessários;
2. que a mastectomia profilática contralateral diminuiu a incidência contralateral de câncer, porém não há evidências suficientes que este procedimento melhora a sobrevida (com possível viés na seleção de pacientes mais saudáveis e jovens).

Os autores concluíram também que para evitar overtreatment é fundamental que pacientes e médicos entendam o verdadeiro risco para cada indivíduo.

Segundo National Comprehensive Cancer Network as cirurgias redutoras de risco em mulheres de alto risco para câncer hereditário são indicadas sobretudo para variantes patogênicas em:

1. BRCA1 (> 60% - RA)
 2. BRCA2 (> 60% - RA)
 3. PTEN (40 a 60% em dados de coorte história e >60% em estimativas projetadas)
 4. TP53 / Síndrome Li-Fraumeni (> 60% - RA)
 5. CDH1 (41 a 60% - RA) – discutir opção de MRR
 6. PALB2 (41 a 60% - RA) – discutir opção de MRR
- RA= risco absoluto; MRR=mastectomia redutora de risco

Os mesmos autores consideram que as seguintes variantes patogênicas abaixo têm evidências insuficientes para cirurgia redutora e são dependentes conforme histórico familiar: ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51c, RAD51d, STK11, Síndrome Lynch, MSH2, MLH1, MSH6, PM2S, EPCAM). Os genes CDKN2A e NBN não tem associação de risco ao câncer de mama

É recomendado que essa discussão inclua:

1. grau de proteção;
2. opções de reconstrução;
3. história familiar;
4. risco de segundo tumor;
5. e expectativa de vida.

Destacamos que o multipanel oncogenético por Next Generation Sequencing (NGS) pode ser negativo devido a:

- teste inadequado e não qualificado;
 - teste não atualizado;
 - variantes patogênicas não incluídas no painel genético;
- familiares com mutação gênica, a qual o paciente pode não ter herdado; limitações da tecnologia na detecção de variantes patogênicas (o que reflete um dos grandes dilemas nesse tópico).

Salientamos que em virtude da complexidade, os resultados com variantes de significado incerto (Variants of Uncertain Significance (VUS) necessitam ser reavaliados, pois cerca de 5% a 10% poderão tornar-se patogênico ou provavelmente patogênico. A avaliação e aconselhamento (pré e pós-teste) com o Oncogeneticista é imprescindível em toda essa discussão multiprofissional).

E lembramos que os avanços em biologia molecular e bioinformática associado a análise multifatorial e estudo de famílias de risco permitirão:

- mais adequado esclarecimento e reclassificação dos painéis oncogênicos com VUS ou resultados negativos;
- melhor estratificação de risco (exemplo: uso de ferramentas como Escore de Risco Poligênico (PRS) e associação com outros fatores de risco) e conseqüentemente abordagens mais precisas para uma medicina personalizada.

Neste sentido, exames como teste genético por RNA, Whole Genome (Genome Wide) Association Study (WGAS) e metodologias como Escore de Risco Poligênico poderão esclarecer parte deste problema e dilema, contudo apresentando limitações em relação a custo e necessidade de validação populacional (principalmente o PRS). Mas, com certeza, situações complexas como pacientes de Alto Risco Familiar e Teste Oncogênico negativo necessitarão de outras inovações e pesquisas para melhor elucidação dos mesmos.

E assim concluímos que atualmente:

Mulheres com alto risco familiar para câncer de mama e painel genético negativo devem ser submetidas à cirurgia profilática ?

Resposta: Não devem!

Em opinião pessoal, pacientes podem ser consideradas para cirurgias profiláticas em certas condições: naquelas com forte histórico familiar + com boas condições clínicas e expectativa de vida específica

+ que desejam cirurgia profilática + idade adequada da abordagem cirúrgica + ciente das limitações e ganhos de sobrevivência + entendimento e aceitação das taxas de complicações da terapêutica cirúrgica.

Salientamos que pacientes cuja história familiar e/ou modelos de riscos sejam $\geq 20\%$ lifetime risk e que não foram submetidas a cirurgias profiláticas mamárias poderão ser beneficiadas com vigilância radiológica para alto risco (mamografia e/ou ressonância magnética), principalmente se o painel genético é negativo na família.

Mulheres com alto risco familiar para carcinoma de mama e painel genético negativo devem ser à submetidas cirurgia profilática?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

81,8% NÃO | 18,2% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 17,5% SIM | 82,5% NÃO

Lincon Jo Mori

Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP

Mastologista do Hospital Sírio Libanês

BIBLIOGRAFIA:

- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: version 1.2022. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2021. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

- Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 5;4(4):CD002748.

- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 1.2022. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2021 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

- Peterlongo P, Mitra N, Carvajal-Carmona LG, editors. Accomplishments, collaborative projects and future initiatives in breast cancer genetic predisposition. Lausanne: *Frontiers in Oncology*; 2019.

- National Cancer Institute (US). Genetics of Breast And Gynecologic Cancers (PDQ®): Health professional version. [acesso 16 dez 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq>

O ESCORE POLIGÊNICO DEVE DETERMINAR CONDUTA CLÍNICA?

José Cláudio Casali da Rocha

INTRODUÇÃO

As variantes polimórficas e variantes raras germinativas somam mais de 155 milhões ao longo de todo genoma humano e definir quais variantes podem servir como marcadores de fenótipos específicos é um desafio que vem sendo cumprido com as tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês next generation sequencing) e de estudos de associação genômica global (GWAS, do inglês global genomic association study). Estudos de segregação familiar das características fenotípicas, utilizando variantes comuns (>1%), principalmente os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) e pequenas inserções e deleções (indels), para explicar por exemplo, o risco individual de câncer de mama de cada mulher, considerando a resposta individual de cada mulher aos fatores de risco e aos fatores de proteção. Toda essa diversidade genética multifatorial é herdada e pode segregar na família, formando agrupamentos familiares de câncer, inclusive com casos jovens e tumores múltiplos. Deste modo, o risco poligênico é o risco determinado por múltiplos genes que influenciam o mesmo caráter, de modo cumulativo e sob influência ambiental, definindo nossas suscetibilidades. Múltiplos grupos de SNPs altamente preditores de risco podem predizer o risco poligênico escalonado e, assim, gerar um escore de risco para um fenótipo específico, como o câncer de mama, colorretal e doença coronariana (REF: Pereira A, et al, 2018; Fahed AC, et al, 2020).

O suporte do aconselhamento genético é fundamental em todo processo para que a paciente possa diferenciar a suscetibilidade conferida por cada variante (RR <2) na determinação do risco poligênico, em contraste com os riscos elevados conferidos por variantes em genes de predisposição associados com alto risco de câncer de mama (RR maior de 5), como variantes patogênicas (VP) nos genes BRCA1, BRCA2, PALB2 e CHEK2; ou com risco moderado (RR de 2 a 5), como VP nos genes ATM, BARD1, RAD51C e FANCD2, felizmente raros na população geral, embora

frequentes em familiares em 1o e 2o graus dos portadores. O escore de risco poligênico (ERP) mostrou ser capaz de modular o risco de variantes patogênicas em genes de moderado e alto risco, permitindo ajustes no rastreamento de indivíduos predispostos (REF: Mavaddat N, et al, 2019).

REVISÃO DA LITERATURA

Modelo multifatorial

O modelo de risco para câncer de mama britânico CanRisk inclui no seu modelo matemático multifatorial variáveis de risco relacionada à história reprodutiva e aos fatores hormonais, ao envelhecimento, ao histórico familiar oncológico e de lesões de alto risco; e recentemente incorporou novas variáveis como a densidade mamária, o índice de massa corpórea (IMC), a presença de variantes patogênicas e de significado incerto (VUS) associadas com risco alto e moderado nos principais genes e também o ERP. Todo ERP deve ser, portanto, avaliado no contexto multifatorial. Os novos modelos de risco deverão considerar cada vez mais as interações aditivas, neutralizantes ou potencializadoras entre variantes genéticas e fatores endógenos e exógenos (REF: Britt KL, et al, 2020).

Determinar o modelo ideal de risco poligênico capaz de prever o risco para todos os subtipos imunofenotípicos de câncer de mama tem sido um grande desafio para os bioinformatas e cientistas computacionais. Um consórcio internacional construiu um dataset de desenvolvimento onde incluiu 94.075 casos e 75.017 controles, de ascendência europeia, a partir de 69 estudos, divididos em conjuntos de treinamento e validação. Após a genotipagem dos SNPs e seleção por regressão passo a passo, o ERP de melhor desempenho foi validado em 11.428 casos e 18.323 controles de 10 estudos prospectivos e 190.040 mulheres do UK Biobank (3.215 casos de câncer de mama). Entre modelos com mais ou menos variantes, o painel com 313 variantes demonstrou ter sensibilidade e especificidade suficientes para prever adequadamente o risco de câncer de mama esporádico na população geral. O risco de câncer de mama, estratificado em 10 quartis de riscos crescentes, pode alcançar o risco máximo de 30% para o quartil de maior risco. (REF: Mavaddat N, et al, 2019).

Validação em populações com diferentes ancestralidades

Diversos modelos de ERPs, alguns com novos SNPs a partir de descobertas em populações específicas, vêm sendo publicados demonstrando variantes de risco que dependem da composição étnica individual. Um estudo norte-americano validou o ERP 313-variantes na população afro-americana, já muito miscigenada com europeus e latinos (REF: Du Z, et al, 2021). Outros estudos validaram o ERP 313-genes em popula-

ção asiática europeia (REF: Shu X, et al, 2020) e latinas norte-americanas (REF: Liu C, et al, 2021). O algoritmo BOADICEA com o ERP com 313 variantes para câncer de mama foi validado em população holandesa, em um estudo prospectivo (REF: Lakeman IMM, et al, 2020).

Aplicações do escore de risco poligênico (ERP)

O ERP é capaz de redefinir o risco de câncer de mama contralateral tanto em população com câncer de mama esporádico (REF: Kramer I, et al, 2020), como em portadoras de variantes patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. É o que mostra o estudo europeu que avaliou o valor do ERP para definição do risco de câncer de mama contralateral em portadores de VP nesses genes. (REF: Lakeman IMM, et al, 2021). Outro estudo, correlacionou o ERP com o risco de câncer de mama em homens portadores de VP nos genes BRCA1 e BRCA2 (REF: Lecarpentier J, et al, 2017). Com o ERP também foi possível refinar o risco de variantes patogênicas em genes como CHEK2, PALB2 e ATM. (REF: Gallagher S, et al, 2020; Borde J, et al, 2021).

DISCUSSÃO

Diversas discussões sobre os potenciais benefícios dos ERPs e também dos riscos mitigados nas pesquisas atuais e das lacunas de conhecimento têm mostrado que embora os ERPs sejam capazes de refinar o risco oncogenético, ainda é precoce considerar o ERP como uma fer-

rramenta de utilidade clínica nesse momento, já que não existem medidas acionáveis, como diretrizes de rastreamento e de aconselhamento oncogenético ajustados às categorias de risco. (REF: Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021). (Tabela 1)

	Curto prazo (imediatamente até 5 anos)	Longo prazo (> 5 anos)
Potenciais benefícios	Determinar a utilidade clínica para refinamento diagnóstico, previsão de risco	Desenvolver recomendações pelas sociedades médicas das medidas acionáveis definidas pelo ERP
	Quantificar custo/eficácia para cada caso específico e para todos os sistemas de saúde	Desenvolver plataforma internacional para implementação do ERP com padronização de protocolos de cuidado com os dados individuais e de condutas clínicas
	Prescrição do melhor estilo de vida complementar baseado nas recomendações clínicas	
Fatores de risco mitigados	Incorporar o contexto individual e as características culturais nas análises do ERP	Minimizar estigmas relacionados com ERPs através de engajamento público amplo e persistente
	Melhorar a representação étnica e de ancestralidade para diminuir as disparidades existentes	Monitorar e reforçar as responsabilidades legais do uso do ERP para apoiar ideologia racista e eugênica
	Melhorar o risco social com expertise interdisciplinar e regulamentações antidiscriminação	
Lacunas de conhecimento	Métodos analíticos avançados e desenho do estudo	Educar estudantes de medicina e médicos em treinamento das aplicações e aspectos bioéticos
	Foco na equidade e na inclusão social	Promover a pesquisa translacional e construir uma estrutura de capacitação de pesquisa em países de média/baixa renda ou outros setores que faltem recursos
	Treinar especialistas e gestores públicos	
	Garantir aplicabilidade translacional e a comunicação entre equipe multiprofissional	
	Desenvolver soluções claras e flexíveis e estruturas reguladoras interoperáveis	

Tabela 1 - Objetivos futuros para o uso responsável dos ERPs por comunidades, pesquisadores e médicos (Adaptado de Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021)

A diretriz americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN), em sua última versão 1.2022 Breast, Ovarian and/or Pancreatic Cancer Genetic Assessment, é claro na afirmativa que existe uma limitação na interpretação dos ERP e que, por isso, o ERP não deve ser utilizado para definir condutas clínicas nesse momento; e seu uso é recomendado no contexto de estudos clínicos, idealmente incluindo populações diversas.

CONCLUSÃO

O escore poligênico deve determinar conduta clínica?

Não. O ERP na definição do risco para câncer de mama representa uma excelente ferramenta para estratificação do risco oncogenético, tanto na população geral como nas pacientes predispostas. No entanto, a ausência de validação na população brasileira e de medidas acionáveis definidas limitam seu uso imediato, além do contexto da pesquisa no momento. A validação na população brasileira deve considerar tanto os aspectos étnicos como também os hábitos regionais e o estilo de vida de cada um. Ainda não existem recomendações definidas para o rastreamento preventivo e seguimento de indivíduos para cada nível de risco poligênico (REF: Palmer JR, et al, 2020).

O escore poligênico deve determinar conduta clínica?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

54,5% NÃO | 45,5% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 53,6% SIM | 46,4% NÃO

José Cláudio Casali da Rocha

Diretor do Departamento de Oncogenética A.C. Camargo Cancer Center

BIBLIOGRAFIA:

- Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq. Bras. Cardiol.* 111(1) (2018). <https://doi.org/10.5935/abc.20180107>
- Fahed AC, Wang M, Homburger JR, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
- Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. *The American Journal of Human Genetics* 104, 21–34, January 3, (2019).
- Britt KL, Cuzick J, Phillips K-A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer Aug*;20(8):417-436 (2020). <http://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
- Du Z, Gao G, Adedokun B, et al. Evaluating Polygenic Risk Scores for Breast Cancer in Women of African Ancestry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 113, Issue 9, September:1168-76* (2021). <https://doi.org/10.1093/jnci/djab050>
- Shu X, Long J, Cai Q, et al. Identification of novel breast cancer susceptibility loci in meta-analyses conducted among Asian and European descendants. *Nat Commun* 11, 1217 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15046-w>
- Liu C, Zeinomar N, Chung WK, et al. Generalizability of Polygenic Risk Scores for Breast Cancer Among Women With European, African, and Latinx Ancestry. *JAMA Network Open.* 4(8):e2119084 (2021). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19084
- Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med* 22(11): 1803–1811, (2020). doi: 10.1038/s41436-020-0884-4
- Kramer I, Hoening MJ, Mavaddat N, et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. *The American Journal of Human Genetics* 107, 837–848, November 5, (2020)
- Lakeman IMM, van den Broek AJ, Vos JAM, et al. The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant. *Genet Med Sep*;23(9):1726-1737 (2021). doi: 10.1038/s41436-021-01198-7.
- Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol* 35, no. 20 , July 10:2240-2250 (2017). doi: 10.1200/JCO.2016.69.4935
- Gallagher S, Hughes E, Wagner S, et al. Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. *JAMA Network Open* 3(7):e208501 (2020). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8501;
- Borde J, Ernst C, Wappenschmidt B, et al. Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *JNCI*, 113(7): 893–899 (2021). <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa203>
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits,

risks and gaps. *Nat Med* 27, 1876–1884 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
-National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versão 1.2022 Breast, Ovarian and/or Pancreatic Cancer Genetic Assessment. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
Palmer JR, et al. Editorial. Polygenic Risk Scores for Breast Cancer Risk Prediction: Lessons Learned and Future Opportunities. *JNCI J Natl Cancer Inst* Vol. 112, No. 6 (2020).

PACIENTE COM TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO E MUTAÇÃO DE ALTA PENETRÂNCIA DEVE SER SUBMETIDA À MASTECTOMIA PROFILÁTICA CONTRALATERAL?

Rodrigo Gonçalves, Thaís Perez Vazquez e José Roberto Filassi

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a neoplasia mais comum no Brasil e no mundo após o câncer de pele não melanoma. É a quinta causa de morte por câncer em mulheres. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 66.280 novos casos de CM no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022, resultantes de uma incidência de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres. Em 2019, a primeira causa de óbito por câncer na população feminina brasileira foi o CM, com 14,23 óbitos/100.000 mulheres. A probabilidade de uma mulher ser diagnosticada com CM durante a vida aumentou significativamente de 1 em 11 mulheres em 1975 para 1 em 8 mulheres em 2007. Apesar do aumento da incidência do CM, apenas 10-15% das pacientes possuem história familiar positiva e 5-10% dos tumores são de caráter hereditário.

As mutações germinativas em genes de predisposição hereditária ao câncer determinam uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença ao longo da vida em comparação à população não-mutada. O reconhecimento desse perfil de paciente favorece o tratamento individualizado com intervenções redutoras de risco tanto clínicas como cirúrgicas, não só do paciente com câncer mas também de seus familiares.

A utilização dos painéis multigênicos vem se tornando mais acessível e custo efetivo nos últimos anos, devido ao sequenciamento genético automatizado e de alto rendimento, tecnologia denominada Next-Generation Sequencing (NGS)(5). Esses testes são indicados para avaliar suscetibilidade ao câncer em indivíduos de alto risco para mutações genéticas patogênicas. Os principais genes pesquisados são BRCA1/2, ATM, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN e TP53, genes de alta penetrância.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO: BRCA1/ BRCA2:

Os genes supressores tumorais (BRCA 1 e 2) são aqueles que regulam o ciclo de proliferação celular e são responsáveis pelo reparo aos danos ao DNA. O gene BRCA1 está localizado no braço longo do cromossomo 17 na posição 21 (17q21) e tem como principal função a reparação do DNA através da excisão de nucleotídeos e a regulação do ciclo celular. Já o BRCA2 está situado no braço longo no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3) e tem a função, através da interação com a RAD51, de reparar as quebras na dupla fita de DNA. Assim, ao perderem suas funções, esses genes deixam de bloquear o ciclo celular; não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, favorecendo então a carcinogênese.

As mutações germinativas em BRCA1 ou BRCA2 são encontradas em 3% a 4% de todas as mulheres com CM, incluindo 10% a 20% daquelas com câncer de mama triplo negativo. Em uma amostra de 488 mulheres com CM não-metastático, 6,1% apresentaram mutações de BRCA1/2, com a prevalência das mutações diminuindo com a idade (12% em mulheres diagnosticadas abaixo dos 45 anos e 3% em mulheres diagnosticadas acima dos 46 anos). O risco estimado de câncer ao longo da vida (life time risk) aos portadores da mutação de BRCA é estimado em aproximadamente 70%. O risco de CM em BRCA1/2 varia de 36% a 90%; para o câncer de ovário esse risco é de 24% a 59% para BRCA1 e 8% a 35% para BRCA2. Antoniou et al, em metanálise de 22 estudos, identificou um risco cumulativo médio aos 70 anos de 65% de desenvolvimento de CM e 39% para câncer de ovário na mutação BRCA1. As estimativas correspondentes para mulheres com uma mutação em BRCA2 foram de 45 e 11%.

Ser portador da mutação BRCA1/2 é fator preditor de risco mais importante para CM contralateral (CMCL) em pacientes com histórico de CM. Estudos populacionais recentes evidenciaram risco de 1,9%, em 5 anos, de desenvolver CMCL em pacientes sem mutação BRCA1/2. Já para os pacientes portadores da mutação BRCA1/2, o risco anual é de 2-3%; no período de 5 anos o risco sobe para 13% em portadores de mutação BRCA1 e 8% em BRCA2. Aos 10 anos, o risco cumulativo é de 40% e 26%, respectivamente.

Em estudo publicado em 2005, Van Sprundel e colaboradores concluíram que a mastectomia redutora de risco contralateral (MRR) promove uma redução de risco de CMCL em 91% das pacientes portadoras de mutação patogênica de BRCA 1/2 com CM prévio, independente do efeito da ooforectomia profilática bilateral.

Na metanálise de Jia e colaboradores, publicada em 2021, foram incluídas 1.769 pacientes com CM unilateral e mutação BRCA1/2 que foram

submetidas ou não a MRR. O desfecho primário do estudo foi avaliar a sobrevida global (SO) e a incidência de CMCL. A MRR foi relacionada a um menor risco de CMCL (RR=0.07; IC: 0.03–0.13,) e aumento significativo da SO (RR, 1.15; IC: 1.04–1.26). Vale ressaltar que o consenso da Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama (ASBrS) alerta para o dobro de complicações cirúrgicas em casos de MRR. As complicações cirúrgicas podem atrasar o início do tratamento, piorando o prognóstico.

No estudo multicêntrico holandês publicado em 2019, utilizou-se modelos matemáticos para estimar a associação da cirurgia profilática das mamas na sobrevida geral e específica por CM nas portadoras de mutações BRCA1/2 que não apresentavam a doença. Foram incluídas 2.857 mulheres com mutação BRCA que foram seguidas por 10 anos. Para as portadoras de mutação do gene BRCA1, a sobrevida geral e específica por CM foi estatisticamente maior naquelas pacientes que foram submetidas ao procedimento cirúrgico, 93% x 83% (p: 0,003) e 99,7% x 93,2% (p: 0,002), respectivamente. Nas pacientes com mutação de BRCA2, a sobrevida geral e específica foi semelhante à vigilância, 93% x 90% (p:0,216) e 100% x 98% (p: 0,163), respectivamente. Dessa forma, os resultados apoiam um aconselhamento mais individualizado baseado no tipo de mutação BRCA.

A National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) recomenda a MRR para casos criteriosamente selecionados, sendo que a avaliação axilar não deve ser realizada de rotina em pacientes que não apresentem lesões mamárias suspeitas. Quanto à salpingooferectomia redutora de risco (SOBRR), quando realizada na pré-menopausa pode reduzir o risco de câncer de mama em 50% e pode ou não ser realizada associada à cirurgia mamária. A SOBRR deve ser realizada em mulheres entre 35 e 40 anos assim que prole constituída. Para pacientes que não desejem a realização da SOBRR ou que tenham idade inferior a 35 anos, o rastreamento com ultrassonografia transvaginal e CA-125 pode ser uma alternativa, segundo o NCCN. Destaca-se que apesar de alternativa válida, a acurácia dos métodos é limitada.

TP53:

O gene TP53 é um gene supressor tumoral que exerce um papel importante no ciclo celular e na apoptose. Raramente este gene está mutado na espécie humana, entretanto a população brasileira apresenta uma mutação específica (R337H) com considerável prevalência. A síndrome genética associada a essa mutação é denominada de Li-Fraumeni. É uma síndrome autossômica dominante que possui um espectro de tumores associados: sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumores de sistema nervoso central, adrenal, cólon e mama. Entretanto, a agressividade e

o número de tumores variam entre seus portadores. A mutação do TP53 é responsável por 1% dos casos de CM, com risco cumulativo de CM aos 70 anos de 54%.

Gargallo e colaboradores, em revisão publicada em 2020, corroboraram as evidências de que existe grande dificuldade em elucidar a relação genótipo-fenótipo nesta síndrome. Desta forma, o conhecimento atual permite recomendações individualizadas adaptadas ao risco, em todos os níveis de cuidados clínicos, baseado no indício de manifestação da doença em determinada família. Por esse motivo, não há dado científico que oriente a MRR.

PTEN:

As doenças resultantes de mutações patogênicas do gene PTEN são referidas como síndrome do tumor PTEN-hamartoma(25), sendo a Síndrome de Cowden (SC) uma das manifestações possíveis. O risco de CM ao longo da vida em pacientes com SC é estimado entre 25% e 50%, podendo chegar a 85% em outros estudos, com uma média de idade de 38 a 50 anos ao diagnóstico. Mulheres com SC devem realizar o autoexame mensal das mamas a partir dos 18 anos e realizar exame clínico das mamas a partir dos 25 anos de idade ou 10 anos antes da idade do caso detectado mais precocemente na família. A partir dos 30 anos, as mulheres deverão realizar RNM contrastada das mamas. Em mulheres já portadoras de diagnóstico de CM, ainda não existem evidências científicas que validem a realização de MRR.

STK11/ LKB1:

A mutação do gene STK11/ LKB1 determina uma síndrome autossômica dominante rara, denominada de Síndrome de Peutz-Jeghers. Indivíduos que sofrem dessa síndrome têm um risco aumentado ao longo da vida de várias formas de câncer (gastrointestinal, pancreático, pulmão, mama, útero, ovário e testicular). A vigilância deve levar à prevenção de complicações e, portanto, à redução da mortalidade e morbidade dos pacientes(34). Ainda não existem evidências científicas que validem a realização de MRR.

CDH1:

As mutações germinativas no gene CDH1 conferem um alto risco vitalício de desenvolver câncer gástrico difuso e CM lobular e estudos reportaram um risco cumulativo de CM ao longo da vida de 39% a 52%. Dada a alta mortalidade associada à doença invasiva, a gastrectomia total pro-

filática é recomendada para indivíduos com mutações CDH1 patogênicas, entretanto a MRR não é indicada. Recomenda-se a vigilância do CM com ressonância magnética de mama anual a partir dos 30 anos para mulheres com mutação CDH1.

CHEK2

O CHEK2 é um outro gene de suscetibilidade ao CM identificado. O uso de painéis multigênicos em grande número de pacientes com CM demonstrou uma taxa de prevalência de mutações patogênicas de CHEK2 de cerca de 1%. O risco cumulativo para CM nessas mulheres varia entre 28 a 37%. O risco relativo para CM, baseado em 2 grandes estudos caso-controle, foi de 3,0 (90%CI 2,6-3,5). Uma análise do Copenhagen General Population Study (N = 86,975) mostrou que pacientes heterozigotos para a mutação CHEK2 1100delC tinham um risco de CM aumentado (HR=2,08; 95%CI 1,51-2,85). Recomenda-se o rastreamento anual com RNM com início a partir dos 40 anos de idade para portadoras de mutações desse gene, especialmente a CHEK2 1100delC. Não existem dados que sugiram benefício de MRR nessa população.

ATM e PALB2:

A mutação do gene ATM está presente em 1% dos casos de CM, já a mutação de PALB 2 em 0,6% a 3% dos casos. O risco cumulativo de CM até os 50 anos é de: 6% e 14% para portadores de mutação em ATM e PALB2, respectivamente. O risco de CM aumenta com a idade em mulheres com mutação de PALB2, com um risco de 14% aos 50 anos e de 35% aos 70 anos. Além disso, a sobrevida em 10 anos em pacientes com CM portadoras de mutação de PALB2 foi de 48%, comparado a 72% em pacientes com mutações patogênicas de BRCA1 e 75% em pacientes não-mutadas numa coorte polonesa ($p < .001$). Por possuírem baixa incidência, essas mutações não estão associadas a recomendação de realização de MRR.

RECOMENDAÇÕES:

Frente aos dados apresentados, as evidências científicas atuais possibilitam as seguintes condutas clínicas:

MRR deve ser considerada:

- mutações de BRCA1/2;
- história familiar positiva e paciente não testada;
- irradiação do tórax antes dos 30 anos

MRR pode ser considerada:

- mutações de outros genes, associada a:
- ansiedade
- aversão a risco
- razões estéticas

MRR deve ser desencorajada:

- pacientes de risco habitual com câncer unilateral;
- estadiado avançado ao diagnóstico (exs: T4, N2);
- tabagismo, diabetes e obesidade.

Ressalta-se que os dados da literatura não abordam especificamente pacientes mutadas com CM localmente avançado. Sabendo-se que o prognóstico da paciente é definido pelo CM já existente, a MRR não aumenta a possibilidade de cura.

A MRR não deve ser indicada rotineiramente em pacientes com CM localmente avançado e portadoras de mutações de alta penetrância. A conduta deve ser individualizada e discutida abertamente com cada paciente, considerando prós e contras

CONCLUSÃO:

Dessa forma, frente ao questionamento de: “Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral?”

A resposta para essa pergunta é NÃO.

Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida à mastectomia profilática contralateral?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

77,3% NÃO | 22,7% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 40,2% SIM | 59,8% NÃO

Rodrigo Gonçalves

Mastologista do ICESP; Mestre em pesquisa clínica pela Washington University in St. Louis; Mestrando em Saúde Pública em Harvard; Doutor em Ciências da Saúde pela UNICAMP

Thais Perez Vazquez

Preceptora do Setor de Mastologia do HCFMUSP | ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo).

José Roberto Filassi

Chefe do Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP; Coordenador do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas / Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

- 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;
- *Estimativa de Câncer no Brasil, 2020* [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010 (Accessed June 08, 2013). 2013;
- Frasson A, Novita G, Mullen E ZF. *Doenças da Mama: Guia de bolso baseado em evidências*.
- Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HCS, et al. *Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes*. *BMC Cancer*. 2018;
- Pederson HJ, Noss R. *Updates in hereditary breast cancer genetic testing and practical high risk breast management in gene carriers*. *Seminars in Oncology*. 2020. Harris, J R, Morrow M. *Diseases of the Breast*. 5th editio.
- Walavalkar V, Khan A, Kandil D. *Familial Breast Cancer and Genetic Predisposition in Breast Cancer*. In 2015.
- Coelho AS, Santos MA da S, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, et al. *Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review*. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2018;
- Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. *Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline*. *J Clin Oncol*. 2020;
- Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. *Frequency of*

germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;

- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;
- Scheepens JCC, Veer L van 't, Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast.* 2021;
- Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;
- Jia Z, Li J, Zhang Y, Wang X, Xing J, Xing Z, et al. Contralateral risk-reducing local therapy in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations: systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell International.* 2021.
- Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol.* 2016;
- Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;
- Daly MB, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;
- De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology.* 2015.
- Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992.
- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell.* 1997.
- Garber JE, Dreyfus MG, Li FP, Dreyfus MG, Fraumeni JF, Li FP. Follow-up Study of Twenty-four Families with Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res.* 1991;
- Biglia N, D'Alonzo M, Sgro LG, Tomasi Cont N, Bounous V, Robba E. Breast cancer treatment in mutation carriers: Surgical treatment. *Minerva Ginecologica.* 2016.
- Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, Juan A, Torres B, Balaguer J, et al. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clinical and Translational Oncology.* 2020.
- Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome. *Oncogene.* 2008.
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013;
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;
- Pilarski R. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *Journal of Genetic Counseling.* 2009.

- Starink TM, Veen JPW va. der, Arwert F, Waal LP d., Lange GG d., Gille JJP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986;
- Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease. A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978;
- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute.* 2013.
- Mester JL, Moore RA, Eng C. PTEN Germline Mutations in Patients Initially Tested for Other Hereditary Cancer Syndromes: Would Use of Risk Assessment Tools Reduce Genetic Testing? *Oncologist.* 2013;
- Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Current opinion in gastroenterology.* 2021.
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Am Med Assoc.* 2007;
- Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;
- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics.* 2015.
- Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;
- Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol.* 2019;
- Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: Meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol.* 2008;
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian S V, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med.* 2015;
- Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the copenhagen general population study. *J Clin Oncol.* 2016;
- Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2016.
- Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;
- Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel testing for familial breast cancer: Calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol.* 2016;
- Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial

breast cancer. *Cancer Res.* 2011;

- Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: A prospective cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2015;

- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;

- Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;

- Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol.* 2016;

MEDICINA DE PRECISÃO

INTRODUÇÃO

André Mattar e Renata Tassis

A chamada “Medicina de Precisão” alia os dados já convencionalmente utilizados para diagnóstico e tratamento – sinais, sintomas, história pessoal/familiar e exames complementares amplamente utilizados – ao perfil genético do indivíduo. A ideia aqui é a personalização e individualização do tratamento para cada indivíduo.

O Dr Ruffo Freitas-Júnior abordou o papel do PDL-1 na neoadjuvância quando usamos a imunoterapia. O tratamento imunoterápico vem ganhando cada dia mais espaço no câncer de mama e recente aprovação do pembrolizumabe na neoadjuvância pela ANVISA baseado no resultado do estudo Keynote 522 nos trouxe a pergunta se é necessário a avaliação do PDL-1 em pacientes que receberiam este tratamento.

Sabemos que os tumores com baixa expressão hormonal se comportam de maneira totalmente diferente daqueles com alta expressão. Os primeiros são muito menos responsáveis ao tratamento endócrino e alguns experts inclusive têm contra-indicado a hormonioterapia neste grupo de pacientes. O Dr Daniel Buttros fez uma brilhante revisão do que se fazer com tumores de baixa expressão hormonal: devemos ou não usar hormonioterapia?

Os tumores luminais são o subgrupo mais frequente. Alguns medicamentos têm mudado a abordagem destes tumores, dentre elas os inibidores da ciclina que no cenário de doença metastática prolongam o intervalo livre de doença e em alguns estudos houve aumento de sobrevida. A doença luminal agressiva e os estádios II e III se apresentam com grandes chances de recidiva a curto e longo prazo e nestas situações de alto risco os inibidores de ciclina foram avaliados, o estudo que avaliou o uso de abemaciclibe adjuvante (MonarchE) identificou que o uso deste inibidor de ciclina associado a hormonioterapia prolonga significativamente o intervalo livre de doença em pacientes com mais de 4 linfonodos positivos ou naqueles entre 1 e 3 linfonodos e tumores grau 3, maiores que 5 cm ou com KI67 acima de 20%. O descalonamento cirúrgico com a adoção dos critérios do estudo Z011 com muito mais frequência trouxe o risco de não termos os critérios do estudo MonarchE e consequentemente não utilizarmos esta excelente alternativa para diminuirmos o risco de recidiva e este

foi o tema abordado pelo Dr Marcelo Antonini.

A adjuvância dos tumores triplo negativos de alto risco (com doença residual após neoadjuvância, por exemplo) foram muito bem estudadas no Create-X que avaliou o uso de capecitabina adjuvante comprovando aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Há grande associação de triplo negativo e mutação de BRCA principalmente em pacientes mais jovens e o estudo OlimpiA avaliou o uso de Olaparibe adjuvante em pacientes de alto risco para recidiva com ganho importante de intervalo livre de doença. Neste aspecto, a Dra Débora Gagliato discutiu a possível utilização de capecitabina com Olaparibe neste cenário.

As pacientes com doença luminal nem sempre precisam de quimioterapia adjuvante, porém muitas vezes temos muitas dúvidas e as assinaturas genéticas podem nos ajudar a identificar quais pacientes realmente precisam deste tratamento. Grandes estudos prospectivos fase III utilizaram o Oncotype (Tailor-X e Rx-ponder) para axila negativa e positiva respectivamente e Mammaprint (Mindact) nos chamaram a atenção para que o risco clínico e a idade são fatores importantes. A pergunta direcionada para a Dra Juliana Francisco foi se as assinaturas genéticas podem substituir o risco clínico na decisão da adjuvância.

Os textos tentam sumarizar de maneira objetiva as perguntas que foram colocadas em votação e servem para nos guiar na prática diária.

André Mattar

Mastologista; Diretor do núcleo de oncologia clínica do Hospital Pérola Byington; Tesoureiro da SBM-regional São Paulo

Renata Tassis

Médica Plantonista no Hospital e Maternidade Santa Joana e no Hospital Pro Matre Paulista.; Mastologista no Hospital Pérola Byington; Realiza exames de imagem de mama no Salomão Zoppi, Unidade Paraíso - SP.

A AVALIAÇÃO DO PD-L1 É NECESSÁRIA PARA INDICAR IMUNOTERAPIA NA NEOADJUVÂNCIA?

Ruffo Freitas-Junior

INTRODUÇÃO

Recentemente, a imunoterapia, através do uso de imunomoduladores, tem revolucionado o tratamento de tumores, incluindo melanoma, carcinoma de pulmão de células não pequenas, e outros. O sucesso terapêutico tem refletido o aumento da taxa de sobrevida e, para alguns pacientes, possibilitando uma resposta mantida por longo tempo. Com base nos bons resultados dos estudos clínicos, vários bloqueadores de checkpoint imunológico têm sido aprovados pelo FDA.

O PD-L1 E SUA FORMA DE AVALIAÇÃO

Para o câncer de mama, o status de anticorpos bloqueadores do eixo da proteína da morte celular programada (PD-1) ou do seu ligante (PD-L1), é o principal determinante da resposta à imunoterapia, no cenário metastático, com significativo benefício de sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, para pacientes que apresentem positividade para PD-L1.

Em decorrência do estudo paralelo de dois bloqueadores de checkpoint, incluindo o pembrolizumabe e o atezolizumabe, ocorreu o desenvolvimento desordenado de diferentes técnicas por imuno-histoquímica, sistemas de pontuação e valores de corte para determinar o PD-L1, gerando confusão e dificultando sua utilização da prática clínica, tanto para os patologistas quanto para os oncologistas e mastologistas.

Para o pembrolizumabe, a expressão de PD-L1 foi definida pela porcentagem de células tumorais positivas ou pela porcentagem combinada de células tumorais e imunes positivas (ou seja, o CPS), utilizando o anticorpo 22C3 da DAKO. Já para terapia com atezolizumabe, foi desenvolvido o clone VENTANA SP142, usado o escore de área de célula imune, definido como a área do tumor coberta por células imunes que são positivas para PD-L1, com um ponto de corte de pelo menos 1% da área do tumor. É importante saber que os dois ensaios e sistemas de pontuação não

são intercambiáveis, devendo ser solicitado, no câncer de mama metastático, o teste exclusivamente para o inibidor que se deseja utilizar na paciente.

USANDO A IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO NEOADJUVANTE, EM CÂNCER DE MAMA, ESTÁDIOS II A III

No cenário metastático, tanto o pembrolizumabe quanto o atezolizumabe foram liberados pela ANVISA para utilização em pacientes com câncer de mama triplo negativo, que expressassem o PD-L1, sendo considerado o 22C3 da Dako para o pembrolizumabe e o VENTANA SP 142 para o atezolizumabe. Entretanto, diferentemente das pacientes com tumores metastáticos, para as pacientes com câncer de mama, triplo negativo, nos estágios I a III, não há necessidade de verificação do PD-L1, uma vez que o benefício clínico foi atingido nos dois grandes estudos de neoadjuvância, utilizando pembrolizumabe, no estudo Keynote-522 ou o atezolizumabe, no estudo Impassion-031.

O estudo KEYNOTE-522 trouxe importantes informações nesse cenário, demonstrando que adicionar a inibição do checkpoint com pembrolizumabe, nos estágios iniciais, de fato melhora os resultados a longo prazo. O KEYNOTE-522 foi um estudo de fase 3 no qual 1.174 pacientes com câncer de mama triplo negativo, estágios II-III foram randomizados para quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e Carboplatina, seguido de doxorubicina e ciclofosfamida, com ou sem a adição de pembrolizumabe; após a cirurgia, os pacientes receberam pembrolizumabe adjuvante (ou placebo) por até nove ciclos. Os objetivos primários foram a taxa de resposta patológica completa (pCR) e a sobrevida livre de eventos (SLE) na população com intenção de tratar (ITT). Os resultados de pCR foram publicados no início de 2020, mostrando que, entre as primeiras 602 pacientes randomizadas no estudo, a adição de pembrolizumabe aumentou significativamente a taxa de pCR no ITT (64,8% versus 51,2%, diferença de 13,6%; IC 95%, 5,4 a 21,8; $p < 0,001$), e foi observada uma tendência inicial de melhora da SLE. Essa tendência tornou-se uma diferença clara e estatisticamente significativa na última atualização dos resultados do estudo, com 37 meses de acompanhamento, em que 15,7% dos pacientes que usaram pembrolizumabe e 23,8% no braço de placebo tiveram algum evento (HR = 0,63, $p = 0,0003$). A taxa de SLE em 3 anos foi de 84,5% com pembrolizumabe comparado a 76,8% com as pacientes que fizeram a quimioterapia sem o bloqueador de checkpoint.

Na análise pré-especificada, de positividade de PD-L1 ou não, considerando o cenário clínico de tumores triplo negativos, nos estágios II e III, o estudo Keynote-522 mostrou benefício real nos seus dois objetivos primários pCR e SLE. Ambas as populações, com e sem expressão de PD-L1, se beneficiaram da adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante. Com isso, a utilização da imunoterapia com o pembrolizumabe, na neoadjuvância, foi aprovada pela ANVISA para pacientes com

tumores triplo negativos, nos estágios II e III, independente da positividade ou não do PD-L1.

O estudo de fase III Impassion-031, que investigou o atezolizumab em associação com nab-paclitaxel, seguido de antraciclina e ciclofosfamida na neoadjuvância, mostrou resultados comparáveis aos do Keynote-522, uma vez que a taxa de pCR foi significativamente mais alta no grupo de mulheres que usaram atezolizumabe (57,6% versus. 41,1% no braço placebo; $p < 0,0044$). Em contraste com o estudo KEYNOTE-522, a diferença na taxa de pCR foi maior no grupo de PD-L1-positiva, com um aumento absoluto de 19,5% em comparação com 13,3% na coorte PD-L1-negativa.

Dessa forma, a resposta para essa pergunta é não! Não é necessário a verificação de PD-L1 para usar imunoterapia com pembrolizumabe na neoadjuvância em pacientes com câncer de mama triplo negativos nos estágios II a III.

A avaliação do PD-L1 é necessária para indicar imunoterapia na neoadjuvância?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

40% SIM | 60% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 76,6% NÃO | 23,4% SIM

Ruffo Freitas-Junior

Mastologista e Oncologista Clínico; Professor associado da Universidade Federal de Goiás; Médico Titular do Serviço de Ginecologia e Mama, do Hospital Araújo Jorge; Presidente da Rede Brasileira de Pesquisa em Câncer de Mama

BIBLIOGRAFIA:

- Emens, LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res*, 2018 February 01; 24(3): 511-20.

- Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer

immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18(3): 175–96.

- Kim J, Hong J, Lee J, Lahiji SF, Kim YH. Recent advances in tumor microenvironment-targeted nanomedicine delivery approaches to overcome limitations of immune checkpoint blockade-based immunotherapy. *J Control Release.* 2021; 332: 109–26.

- Douglas JD, Loibl S, Denkert C, Telli M, Loi S. Integrating immunotherapy into the treatment landscape for patients with triple-negative breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2022; 42:1-13.

- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2108-21.

- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817-28.

- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-21.

- Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:556-67.

- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:1090-1100.

PACIENTES COM RECEPTORES HORMONAIS ENTRE 1-10% DEVEM RECEBER TERAPIA ENDÓCRINA?

Daniel Buttros

INTRODUÇÃO

A terapia endócrina para o tratamento de câncer de mama é fortemente recomendada para pacientes com tumores que expressam positividade para receptores hormonais (receptores de estrogênio e/ou progesterona/RE e RP, respectivamente). São considerados positivos os tumores que apresentam valor maior que 1% dos seus núcleos corados na imuno-histoquímica (IHQ), podendo variar entre 1-100%. O grupo de tumores que possui positividade para estrogênio entre 1-10% é denominado “ER-low-positive” e o real benefício da endocrinoterapia para essa população ainda não é compreendido.

Frente a um laudo imuno-histoquímico com receptores hormonais negativos, ou fracamente positivo, é fundamental entender se o resultado é confiável, visto que diversos fatores podem influenciar os resultados falso-negativos (TABELA 1). A desconfiança deve prevalecer principalmente em casos onde a clínica, imagem e/ou histologia retratem tumores com baixo potencial de agressividade. Nessas situações a IHQ deve ser repetida. O conhecimento do status do controle interno e dos receptores de progesterona é fundamental para aumentar a confiabilidade no exame de IHQ.

TUMORES “ER-LOW-POSITIVE”

O termo “low-positive” é restrito ao receptor de estrogênio e deve ser utilizado apenas em casos de carcinomas invasores. Os tumores “ER-low-positive” têm baixa prevalência, variando de 3 a 4,5%, entre os subtipos de câncer de mama. Para o seu diagnóstico, a imuno-histoquímica tem alta acurácia, não necessitando de método complementar. Estudo de 2008 comparou os resultados da IHQ com RT-PCR de tumores com RE/RP entre 1-10% e os resultados foram coincidentes em 91% para os RE e 88% para RP.

Já em relação à possibilidade de mutação genética em pacientes com tumores “ER-low-positive”, o risco parece ser pequeno. Estudo recente avaliou 2210 mulheres com câncer de mama, sendo 2,7% portadoras de tumores “ER-low-positive”. Dentre essas, apenas 16,1% apresentaram mutação de BRCA1/2.

ENDOCRINOTERAPIA EM PACIENTES COM TUMORES “ER-LOW-POSITIVE”

A metanálise publicada no LANCET em 2011 ainda é a maior referência sobre o assunto. Foram avaliados 20 estudos, com um total de 21.457 mulheres com câncer de mama inicial que foram divididas em dois grupos: com e sem uso de tamoxifeno por 5 anos. Os receptores de estrogênio foram avaliados em relação à concentração e definidos como positivos nos valores > 10fmol/mg de proteína de citosol, podendo atingir concentrações acima de 200fmol/mg. Os valores entre 10-19fmol/mg foram considerados como “low-positive”. Na avaliação das taxas de eventos anuais versus uso de tamoxifeno (TMX) por 5 anos, todos os casos considerados como RE+ (concentração > 10fmol/mg) tiveram benefício comprovado, inclusive o subgrupo “low-positive”. O grupo com concentração < 10fmol/mg (considerados RE-) não demonstrou benefício com o uso do tamoxifeno (FIGURA 1). O estudo conclui que em doença RE+ (mesmo em medições de 10-19fmol/mg), o uso de TMX por 5 anos adjuvante reduziu a taxa de mortalidade por câncer de mama durante os primeiros 15 anos após o início do tratamento em pelo menos um terço, em comparação com nenhuma terapia endócrina adjuvante.

Outra questão incerta é o tempo da endocrinoterapia em pacientes com tumores “ER-low-positive”. Recente estudo publicado avaliou aproximadamente 23.000 mulheres com câncer de mama inicial. Dessas, 1.013 faziam parte do subgrupo “ER-low-positive” e foram acompanhadas durante 65 meses. Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam 5 anos de endocrinoterapia tiveram melhor sobrevida livre de doença (SLD) do que aqueles que não receberam a terapia endócrina em ambas as análises univariadas (HR, 0,57; IC 95%, 0,33-0,98; P = 0,04) e análise multivariada (HR, 0,54; IC 95%, 0,32-0,94; P = 0,03). Em contraste, não houve diferença estatisticamente significativa na SLD entre os pacientes que receberam 2 a 3 anos e 5 anos de terapia endócrina em qualquer análise univariada (HR, 0,82; IC 95%, 0,51-1,33; P = 0,43) ou análise multivariada (HR, 0,77; IC 95%, 0,47-1,26, P = 0,30). Os autores concluem que a endocrinoterapia abreviada (2-3 anos) talvez seja uma possibilidade para casos de “ER-low-positive”.

De qualquer maneira, a literatura sobre o assunto ainda é escassa e por enquanto a conduta atual preconizada pelos guidelines em tumores receptores hormonais positivos (RE e/ou RP+ > 1%) é a mesma, indepen-

dente da proporção de positividade.

Com isso, respondo a questão: “Pacientes com RE/RP+ 1-10% devem receber terapia endócrina?”
SIM.

FATORES PRÉ-ANALÍTICOS
Exposição local ao calor (bisturi elétrico)
Tempo de Isquemia fria prolongado (> 1 hora)
Sub/Super Fixação (< 6 horas / muito tempo também prejudica)
Não Utilização de Formol Tamponado como Fixador
FATORES ANALÍTICOS
- status dos “controles” -
Interno: células epiteliais normais devem expressar + RE/RP
Externo: conhecimento do tipo e nível de expressão esperado

TABELA 1. Fatores que influenciam resultados falso-negativos dos receptores hormonais na imuno-histoquímica.

Category	Events/woman-years [rate (% per year)]		Tamoxifen events		Ratio of annual event rates Tamoxifen : control
	Allocated tamoxifen	Allocated control	Log-rank O-E	Variance of O-E	
(a) ER-poor					
ER=0	163/5060 (3.2)	163/5941 (2.7)	7.4	69.5	1.11 (SE 0.13)
ER 1-3	202/6645 (3.0)	193/6357 (3.0)	2.2	85.5	1.03 (SE 0.11)
ER 4-9	185/5490 (3.4)	188/5588 (3.4)	-6.6	77.5	0.92 (SE 0.11)
Other ER-poor	449/9528 (4.7)	451/8995 (5.0)	-14.9	395.5	0.93 (SE 0.07)
(a) Subtotal	998/26723 (3.7% per year)	994/26881 (3.7% per year)	-12.0	428.0	0.97 (SE 0.05) 2p=0.6
Test for trend $\chi^2=3.4$; 2p=0.2					
(b) ER-positive by ER measurement					
ER 10-19	232/8173 (2.8)	316/7252 (4.4)	-47.4	120.6	0.67 (SE 0.08)
ER 20-29	158/5104 (3.1)	197/4630 (4.3)	-27.3	76.4	0.70 (SE 0.10)
ER 30-49	235/8107 (2.9)	266/6952 (3.7)	-29.0	112.1	0.77 (SE 0.08)
ER 50-99	293/10650 (2.8)	361/8973 (4.0)	-69.6	144.8	0.62 (SE 0.07)
ER 100-199	211/8429 (2.5)	344/7376 (4.7)	-80.4	122.8	0.52 (SE 0.07)
ER≥200	216/8379 (2.6)	325/6672 (4.9)	-78.2	119.0	0.52 (SE 0.07)
Other ER+	308/7868 (3.9)	415/6898 (6.0)	-72.9	161.3	0.64 (SE 0.06)

FIGURA1. Relevância da medida quantitativa de ER e PR (fmol/mg de proteína do citosol) para a razão de taxa de recorrência de tamoxifeno versus controle. Resultado por tratamento alocado em ensaios de cerca de 5 anos de tamoxifeno adjuvante. ER-poor incluem ER negativo por imuno-histoquímica e ER não especificado, mas inferior a 10 fmol/mg. ER = receptor de estrogênio.

Pacientes com receptores hormonais entre 1-10% devem receber terapia endócrina?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

93,3% SIM | 6,7% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 89,4% SIM | 10,6% NÃO

BIBLIOGRAFIA:

-Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 2.2022 Invasive Breast Cancer [updated 2022 march 15; cited 2022 march 15]. Available from: <<https://www.nccn.org>.

-Cap.org [internet]. Template of Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast; CAP Guidelines Version 1.4.1.1, November 2021, [updated 2022 march 15; cited 2022 march 15]. Available from: <<https://www.cap.org>.

-Allison KH, Hammond ME, Dowset M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366.

-Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2473-81.

-Lovejoy LA, Turner CE, Wells JM, et al. Heritability of Low ER Staining/HER-2-Breast Tumors: Are We Missing an Opportunity for Germline Testing? *Genes (Basel)*. 2020 Dec 8;11(12):1469.

-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.

-Cai YD, Shao ZM, Yu KD. De-escalation of five-year adjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor-low positive (immunohistochemistry staining 1%-10%) breast cancer: Propensity-matched analysis from a prospectively maintained cohort. *Cancer*. 2022 Feb 25.

Daniel Buttros

Professor do Claretiano Centro Universitário (Rio Claro-SP); Mestre e Doutor em Mastologia (UNESP/Botucatu); Membro da Comissão do Título de Especialista em Mastologia (TEMa/SBM).

O ESVAZIAMENTO AXILAR VOLTOU A SER NECESSÁRIO PARA DEFINIR O USO DE INIBIDORES DE CICLINA?

Marcelo Antonini

INTRODUÇÃO

Os inibidores de ciclinas atualmente encontram-se como o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático, podendo ser associados a inibidores de aromatase (IA) ou ao fulvestrant. A associação dos inibidores de ciclinas aos IA proporciona aumento da sobrevida global e aumento do intervalo livre de progressão, nos pacientes metastáticos.

O uso na adjuvância foi aprovado em 2021, após a publicação dos resultados do estudo monarchE, que demonstrou a associação de Abemaciclibe e Letrozol em pacientes com câncer de mama inicial, com aumento do tempo de progressão de até 4,5%. Esse estudo inclui 98% de pacientes com axila positiva, dessa forma boa parte das pacientes realizaram esvaziamento axilar.

O tratamento local da axila atualmente já é bem estabelecido, em todas as circunstâncias, através do uso da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e/ou esvaziamento axilar (EA) de acordo com status axilar no momento da indicação do tratamento cirúrgico (upfront ou após neoadjuvância).

REVISÃO DA LITERATURA

Uso dos Inibidores da cíclica na Adjuvância

Os estudos do uso de inibidores da ciclina na adjuvância foram publicados entre 2020 e 2021 e dois medicamentos foram avaliados nesses estudos, Palbociclibe e o Abemaciclibe. Todos os estudos incluíram na maior parte pacientes com alto risco, isto é, pacientes com axila positiva e mais que 4 linfonodos positivos.

O estudo PALLAS incluiu 5.600 pacientes divididas em dois grupos, Letrozol + Palbociclibe e Letrozol + Placebo, 21 dias de tratamento

com pausa de 7 dias, durante 2 anos, como objetivo primário avaliar o iDFS (tempo de sobrevida livres de recidivas invasivas). O estudo não encontrou melhora dessa associação em nenhum subgrupo analisado.

O estudo PENELOPE-B incluiu 1.260 pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante e apresentaram doença residual. As pacientes foram divididas em dois grupos, Letrozol + Palbociclibe e Letrozol + Placebo, 21 dias de tratamento com pausa de 7 dias, durante um ano. O objetivo primário também era avaliar o iDFS e, entretanto, não demonstrou benefício dessa associação.

O terceiro estudo monarchE inclui aproximadamente 5.600 pacientes divididas em dois grupos que receberam, IA + Abemaciclibe e IA + Placebo, sem pausa durante 2 anos, teve seu objetivo primário iDFS, com um aumento de 4% em 27 meses de seguimento. Devido a esse resultado ele já se encontra aprovado pelo FDA para uso clínico na adjuvância.

Tabela 1 – Resumo dos estudos - uso de inibidores de ciclina na adjuvância.

Estudos	Cenário	Tempo Seguimento	Duração Tratamento	T	N0	N2-3
PENELOPE-B Palbociclibe	Pós-QTneo Doença Residual	42 meses	1 ano	Doença residual	10%	50%
PALLAS Palbociclibe	Adjuvância	24 meses	2 anos	T1-3	13%	27%
monarchE Abemaciclibe	Adjuvância	27 meses	2 anos	T1-3	0,2%	59%

TABELA 1. Resumo dos estudos - uso de inibidores de ciclina na adjuvância.

Todos os estudos incluíram pacientes com axila comprometida com mais de 1 linfonodo, sendo que no estudo monarchE 59% das pacientes apresentavam axila N2 ou N3.

Ainda não existe explicação efetiva do real motivo de apenas o estudo monarchE ter encontrado resultado positivo. Acredita-se que esteja relacionado com mecanismo de ação Abemaciclibe, que provavelmente tenha uma ação na inibição das ciclinas diferente das outras drogas, além da forma de administração que é contínua, sem pausa de 7 dias, como o Palbociclibe.

2. Abordagem Axilar na Atualidade

Nos últimos 60 anos o tratamento cirúrgico do câncer de mama mudou muito, tanto do ponto de vista do tratamento da mama, como da abordagem da axila. O que temos hoje são cirurgias cada vez menores, 231

com ressecções mamárias menos invasivas e uma menor morbidade de tratamento axilar.

Todos os estudos os pacientes que realizaram cirurgia upfront (conservadora ou mastectomia) com biópsia de linfonodo sentinela, mostraram que em pacientes com LS positivo em até 3 linfonodos não existe necessidade de EA, uma vez que a paciente irá realizar tratamento sistêmico e radioterapia. As taxas de recidivas axilares dos estudos são menores que 1,7% com pelo menos 10 anos de seguimento.

Quanto ao tratamento da axila em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com axila clinicamente positiva ou negativa, a realização da BLS pode ser realizada, preferencialmente com dupla marcação, e haverá necessidade de EA caso o LS seja comprometido.

Tabela 2 – Resumo dos estudos de biópsia de linfonodo sentinela.

Cenário	Trial	Comprometimento Axilar	Biópsia do Linfonodo Sentinela	Esvaziamento Axilar
Cirurgia Conservador	IBCSG 23-01 AATRM 048/12 ACOSOG Z0011 AMAROS OTOASAR	Negativa	Sim	RTX ou EA se BLS +3LN
Mastectomia	IBCSG 23-01 SFNOMAC AMAROS OTOASAR	Negativa	Sim	RTX ou EA se BLS +3LN
Neoadjuvância	ALLIANCE Z1071 SENTINA SN FNAC GANE2	Positiva Pré QT	Sim	EA se BLS +1LN

TABELA 2 – Resumo dos estudos de biópsia de linfonodo sentinela.

Todos os Guidelines (NCCN, ESMO, ASCO) definem a abordagem axilar como segura a realização do BLS e que nenhum tratamento sistêmico mudará essa conquista de redução de morbidade das pacientes.

DISCUSSÃO

Os estudos do uso de inibidores de ciclina associados a inibidores da aromatase na adjuvância mostrou-se eficaz em pacientes com comprometimento axilar, isto é, pacientes de maior risco de recorrência. Acredita-se que seu uso em todas as pacientes ainda demanda mais estudo, principalmente devido à toxicidade elevada desses medicamentos.

Nenhum dos estudos houve a obrigatoriedade do EA para inclusão no estudo. Entretanto, como todos os estudos incluíram a maior parte de pacientes com axila com extenso comprometimento axilar, a grande parte realizou EA. Porém, o tratamento axilar já está muito bem definido com necessidade de EA apenas em casos selecionados, e o emprego do BLS é extremamente seguro com uma redução importante da morbidade

nessas pacientes.

CONCLUSÃO

O ESVAZIAMENTO AXILAR VOLTOU A SER NECESSÁRIO PARA DEFINIR O USO DE INIBIDORES DE CICLINA? NÃO

O esvaziamento axilar voltou a ser necessário para definir o uso de inibidores de ciclina?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

6,7% SIM | 93,3% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 95,7% NÃO | 4,3% SIM

Marcelo Antonini

MD Msc; Preceptor da Residência Médica de Mastologia do HSPE; Professor da Universidade da Cidade de São Paulo (UNICID); Professor da Universidade Santo Amaro (UNISA)

BIBLIOGRAFIA:

- Gnant, M. et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:3, 282-293
- Brackstone, M et. Al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:27, 3056-3082
- Loibl, S. et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:14, 1518-1530
- Johnston, S. R D. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:34, 3987-3998
- Magnoni F, Galimbert V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Seminars in Oncology* 47 (2020) 341–352
- Mittendorf EA, Bellon JR, King TA. Regional Nodal Management in Patients With Clinically Node-Negative Breast Cancer Undergoing Upfront Surgery *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:20, 2273-2280

DOENÇA RESIDUAL APÓS TERAPIA NEOAJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO (CMTN) E MUTAÇÃO GERMINATIVA EM BRCA 1 OU 2 PODEMOS ASSOCIAR OLAPARIBE À CAPECITABINA ADJUVANTE?

Debora De Melo Gagliato

INTRODUÇÃO

A mortalidade por câncer de mama (CM) diminuiu consideravelmente nas últimas décadas. Inegavelmente, os avanços no tratamento sistêmico contribuíram substancialmente para essa melhora. A quimioterapia citotóxica foi capaz de reduzir a mortalidade por câncer de mama e o risco de recorrência, com benefícios substanciais em uma grande proporção de pacientes.

Pacientes tratados com quimioterapia sistêmica neoadjuvante geralmente apresentam tumores com características de alto risco, tanto em termos de biologia quanto de volume da doença. Enquanto inicialmente quimioterapia neoadjuvante era utilizada no tratamento de tumores inoperáveis ou localmente avançados, hoje suas indicações aumentaram significativamente. A estratégia neoadjuvante está associada ao aumento das taxas de cirurgia conservadora da mama, permite uma avaliação in vivo da resposta ao tumor, e fornece informações prognósticas importantes. Adicionalmente a presença de doença residual permite adaptar o tratamento adjuvante nos subtipos biológicos triplo negativo e naqueles com superexpressão ou amplificação de HER2.

A obtenção de resposta patológica completa (pCR) após exposição à quimioterapia neoadjuvante, definida como a ausência de câncer invasivo residual em mama ressecada e em todos os linfonodos regionais amostrados, é associada à substancial melhora nos desfechos de sobrevida. Diversos estudos individuais e metanálises corroboram o excelente prognóstico associado à obtenção de pCR após terapia citotóxica neoadjuvante. Recentemente, uma metanálise incluindo 27.895 pacientes de-

monstrou que a obtenção de pCR estava associada a uma sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) significativamente melhores. O HR para SLE naqueles expostos que experimentaram pCR foi de 0,31; Intervalo de Confiança de 95% (IC) 0,24-0,39, especialmente para câncer de mama triplo-negativo (TNBC) (HR 0,18; IC 95%, 0,10-0,31) e pacientes HER2+ (HR 0,32; IC 95%, 0,21-0,47).

Regime padrão ouro atual no tratamento sistêmico neoadjuvante em pacientes diagnosticados com Câncer de Mama Triplo Negativo T>2cm e/ou axila positiva

Quimioterapia, composta por antraciclina seguida de taxano combinado à carboplatina é o regime de tratamento de escolha baseado no estudo Brightness.

A Figura 1 reporta as taxas de pCR de acordo com cada braço de tratamento do estudo Brightness. Em adição ao aumento de pCR com o acréscimo de carboplatina a um regime quimioterápico baseado em antraciclina e taxano, o agente platinante proporcionou um ganho em SLE. Em 4,5 anos de seguimento, a sobrevida livre de eventos em 4 anos foi significativamente melhor nos braços carboplatina e paclitaxel comparado à paclitaxel isolado (HR SLE 0.63; 95% CI 0.43–0.92, P=0.016). Os dados de SG ainda são imaturos.

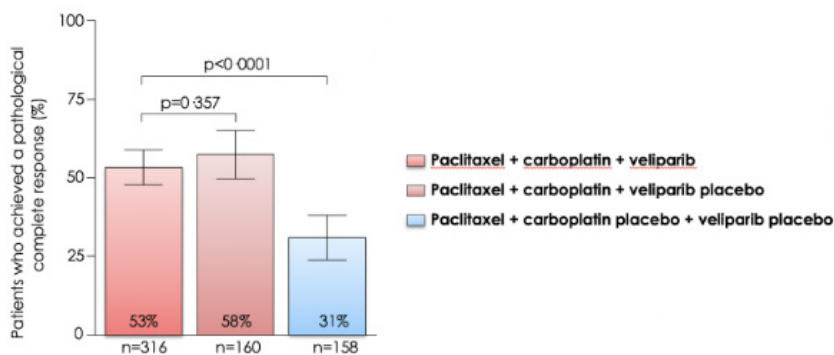


FIGURA-1

Apesar da excelente taxa de pCR observada no estudo Brightness, investigadores avaliaram o valor do acréscimo de pembrolizumabe ao melhor regime de quimioterapia em indivíduos com CMTN de alto risco, reconhecendo que os desfechos de sobrevida nos pacientes diagnosticados com CMTN de altíssimo ainda estavam aquém do que o desejado. Nesse estudo randomizado de fase III, denominado KEYNOTE 522, composto de 1.174 pacientes, pembrolizumabe ou placebo foram utilizados

concomitante à quimioterapia neoadjuvante seguido por 9 ciclos adicionais em contexto adjuvante.

Pembrolizumabe foi associado a substancial aumento nas taxas de pCR, notadamente um ganho de 13,6%, chegando a taxa de pCR no grupo quimioterapia baseada em antraciclina, taxano e platina mais pembrolizumabe de 64%. No entanto, o dado mais importante já reportado é o desfecho da análise primária de sobrevida livre de evento (SLE). Os indivíduos tratados com pembrolizumabe experimentaram um risco de evento invasivo de 15,7% comparado com 23,8% de eventos para os indivíduos alocados para receber placebo (HR, 0,63; 95% CI, 0,48-0,82; P = 0,00031). Em um acompanhamento médio de 39 meses, a SLE para pacientes que obtiveram pCR foi de 94,4% versus 92,5% para aqueles que usaram pembrolizumabe versus placebo, respectivamente. Em contraste, a SLE para aqueles com doença residual foi de 67,4% versus 56,8% para aqueles tratados com pembrolizumabe e placebo, respectivamente. Numericamente, a SLE foi sempre melhor para os pacientes alocados para receber pembrolizumabe, no entanto nota-se claramente que a magnitude de ganho em SLE obtida com uso de pembrolizumabe foi substancialmente maior naqueles indivíduos com doença residual.

ESTRATÉGIAS PARA PACIENTES COM DOENÇA RESIDUAL

Conforme descrito, mesmo pacientes que receberam tratamento tão intenso quanto o empregado no estudo KEYNOTE 522, e que falham em apresentar pCR, possuem risco de recidiva considerável, chegando a um risco de recidiva invasiva superior a 30% em 3 anos. Nesse estudo, não fazia parte do protocolo o uso de capecitabina adjuvante combinado ao pembrolizumabe, e o anticorpo monoclonal era mantido nos pacientes alocados para receber pembrolizumabe, independentemente da patologia reportada na cirurgia definitiva de mama.

O estudo CREATE-X demonstrou que a adição de capecitabina no tratamento adjuvante de pacientes com CMTN que apresentavam doença residual após terapia neoadjuvante, reduziu substancialmente o risco de recidiva e morte. Aos 5 anos de seguimento, o estudo reportou SLE de 82,8% no braço de capecitabina e 74% no braço de controle, uma vantagem absoluta de DFS de quase 9% (HR 0,7; intervalo de confiança (IC) 0,53-0,93; p 0,005). Notavelmente, os dados de OS também foram clinicamente e estatisticamente positivos. A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 89,2% no braço da capecitabina e 83,9% no controle (HR 0,60; IC 0,40-0,92; p 0,001). Análise pré-planejada em pacientes com CMTN demonstrou que esse subgrupo experimentou melhora significativa em SLE (HR 0,58; IC 0,39-0,87) e em SG (HR 0,52; IC 0,30-0,90). Os resultados desse estudo fizeram com que capecitabina fosse rotineiramente empregada no manejo de pacientes com CMTN que apresentam doença residual

após cirurgia definitiva de mama.

Em câncer de mama, sabe-se que aproximadamente 10% dos pacientes possuem mutações germinativas no DNA que levam à perda de função em genes implicados no reparo do DNA e na ativação do ponto de verificação do ciclo celular. As mutações de perda de função em dois importantes genes de suscetibilidade ao câncer de mama são críticos na resposta ao dano do DNA, BRCA1 e BRCA2, sendo detectadas em pelo menos 5% dos pacientes não selecionados com câncer de mama e com prevalência aumentada em pacientes diagnosticadas em idade jovem, com história familiar de câncer de mama ou e com o subtipo triplo negativo. Sabe-se que em portadores de mutações BRCA1 ou BRCA2, o risco de desenvolver CM aos 80 anos de idade chega a 70%, em comparação com um risco de 10% para mulheres na população geral.

Especificamente em pacientes com mutação germinativa nos genes BRCA 1 ou 2 (gBRCAmut), o estudo OlympiA demonstrou que uma intervenção medicamentosa empregada no tratamento adjuvante foi capaz de reduzir substancialmente o risco de recidiva invasiva e à distância. Trata-se de estudo duplo-cego que incluiu 1.836 pacientes portadoras de gBRCAmut e câncer de mama HER2 negativo inicial de alto. Após a cirurgia, radioterapia e quimioterapia (determinados a critério de investigador), os pacientes foram randomizados para receber 1 ano de olaparibe adjuvante ou placebo. Os investigadores observaram 42% de redução no risco de recidiva invasiva em pacientes alocados para receber olaparibe adjuvante. Em 3 anos, a taxa de sobrevida livre de doença invasiva foi de 85,9% no grupo olaparibe versus 77,1% com placebo, uma diferença absoluta de 8.8%. Os dados de SG ainda são imaturos, mas as curvas desse desfecho de sobrevida já parecem favorecer os pacientes que receberam olaparibe. É importante ressaltar que nesse estudo, pacientes com CMTN e doença residual pós quimioterapia neoadjuvante foram randomizados para olaparibe versus placebo, e que o uso de capecitabina adjuvante não era opção.

Frente à melhora nos desfechos de sobrevida obtidos com o uso de capecitabina e olaparibe adjuvante nos estudos CREATE-X e OlympiA, respectivamente, vem à tona a seguinte questão: seria possível combinar as duas estratégias e potencialmente oferecer desfechos ainda melhores para os pacientes?

Não há estudos que avaliem a combinação de olaparibe e capecitabina especificamente, e portanto não sabemos se ela, de fato, poderia ser sinérgica. Além disso da ausência de evidência do benefício dessa combinação específica, a questão de toxicidade é sempre uma grande preocupação quando se combina iPARP com quimioterapia citotóxica, especialmente mielotoxicidade. Toxicidade hematológica é um efeito de classe muito comum dos inibidores de PARP, que tende a ocorrer logo

após o início do tratamento, com recuperação após suspensão/ajuste de dose. Nos estudos clínicos que avaliaram uso de iPARP em monoterapia, anemia ocorre em aproximadamente 45% dos pacientes tratados com olaparibe. Eventos adversos de grau 3 e 4 ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes utilizaram olaparibe. Trombocitopenia também é evento importante, que pode comumente ocorrer com o uso de iPARP. Toxicidade gastrointestinal também pode ocorrer em pacientes sob uso de iPARP, sendo os mais comuns náusea, diarreia e vômito, que também poderiam piorar a tolerância à capecitabina. Por esses motivos, o painel não recomenda a combinação de capecitabina com olaparibe.

CONCLUSÃO:

Os avanços no tratamento sistêmico neoadjuvante obtidos com uso de poliquimioterapia citotóxica combinada a pembrolizumabe permitiram taxas de pCR bastante altas, com melhora considerável nos desfechos de sobrevida. Para os indivíduos que experimentam pCR, a taxa de SLE aos 3 anos chega ao impressionante número de 95%. No entanto, para aqueles que falham em atingir pCR, mesmo com o emprego de regime tão complexo e intenso quanto o utilizado no estudo KEYNOTE 522, o risco de recidiva aos 3 anos de seguimento ultrapassa 30%, sendo importante desenhar e avaliar em ensaios clínicos novas estratégias que possam melhorar esses números. Apesar da combinação de capecitabina e olaparibe ser opção atrativa em pacientes com gBRCAmut e CMTN com doença residual pós quimioterapia neoadjuvante, ela ainda não foi estudada, e portanto não sabemos sua eficácia. Adicionalmente, a toxicidade da combinação pode ser fator limitante, e portanto o painel não recomenda tal estratégia.

Doença Residual após terapia neoadjuvante em pacientes com Câncer de Mama triplo negativo (CMTN) e mutação germinativa em BRCA 1 ou 2
Podemos associar olaparibe à capecitabina adjuvante?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

53,3% SIM | 46,7% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 61,7% NÃO | 38,3% SIM

Debora De Melo Gagliato

Oncologista Clínica Centro Oncológico Antonio Ermírio de Moraes; Beneficência Portuguesa de São Paulo Especialista em Câncer de Mama pelo MD Anderson Cancer Center, the University of Texas, EUA; Médica certificada pela Educational Commission for Foreign Medical Graduates (ECFMG) - US Board Certified

BIBLIOGRAFIA:

- Yan F, Jiang Q, He M, Shen P. PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA -mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol.* junho de 2021;17(18):2381–93.
- Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* junho de 2017;376(22):2147–59.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 de junho de 2021;384(25):2394–405.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 de fevereiro de 2020;382(9):810–21.
- Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 15 de junho de 2020;26(12):2838–48.

AS ASSINATURAS GENÉTICAS PODEM SUBSTITUIR O RISCO CLÍNICO NA DECISÃO SOBRE QUIMIOTERAPIA?

Juliana Francisco, Natalie Rios e Mayara Ramos Travassos

INTRODUÇÃO

O tratamento adjuvante do câncer de mama apresenta desfechos bem estabelecidos em redução de recorrência e aumento da sobrevida global tanto para hormonioterapia quanto quimioterapia. Porém, temos que colocar na balança os riscos potenciais do tratamento como, por exemplo, cardiotoxicidade, menopausa precoce, diminuição da função cognitiva, outras malignidades. Além do impacto socioeconômico tanto para custos diretos quanto indiretos.

Com o conhecimento da biologia tumoral e a tendência da medicina personalizada, devemos selecionar melhor as pacientes que irão se beneficiar com essa modalidade de tratamento, recorrendo às assinaturas genéticas. Evitando assim, super ou subtratamento.

O oncotype DX® é um teste genômico que avalia o perfil molecular individual do câncer de mama, através do RT-PCR que mede a expressão de 21 genes (16 genes relacionados ao câncer e 5 genes de referência). Ele usa o recurrence score (RS) possibilitando estimar risco de recorrência em 10 anos. Foi validado, prospectivamente, pelo estudo TAILORx, o qual incluiu 10.273 pacientes com tumores entre 0,6 e 5 cm receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, linfonodo negativo. As pacientes com $RS \leq 10$ receberam somente hormonioterapia adjuvante com excelente prognóstico, com sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos de 93,8%. Já aquelas com $RS \geq 26$ receberam quimioterapia associada à hormonioterapia devido ao maior risco de recorrência. A sobrevida livre de doença invasiva foi de 87% em 5 anos. Já as pacientes com RS intermediário entre 11 e 25 foram randomizadas para receber hormonioterapia versus quimioterapia seguida de hormonioterapia, nas quais a hormonioterapia não se mostrou inferior ao tratamento quimioterápico. Porém, análise exploratória evidenciou que pacientes menores de 50 anos com RS entre 16 e 20 que receberam quimioterapia seguida de hormonioterapia tiveram

redução no risco de recorrência de 0,8% em 5 anos e as com RS entre 21 e 25, redução de 3,2% em 5 anos, sugerindo um provável benefício do efeito antiestrogênico associado à menopausa induzida pela quimioterapia. Já em mulheres com mais de 50 anos e RS até 25, a quimioterapia pode ser seguramente omitida.

Em 2019, Sparano avaliou se as características clínicas acrescentaram informações prognósticas ao risco de recorrência e prever o benefício da quimioterapia projetada pelo Oncotype Dx. O risco clínico foi definido aos moldes do estudo Mindact (figura 1).

MINDACT Definição de Risco Clínico para N0		
GRAU	Tamanho do T	Risco Clínico
1	≤ 3 cm	Baixo
	3,1 a 5 cm	Alto
2	≤ 2 cm	Baixo
	2,1 a 5 cm	Alto
3	≤ 1 cm	Baixo
	1,1 a 5 cm	Alto

FIGURA 1

Evidenciou-se existir significativa interação entre tratamento com quimioterapia, idade (≥ 50 anos e ≤ 50 anos) e status menopausal com o RS, sugerindo uma redução, clinicamente significativa do risco de recorrência a distância para pacientes ≤ 50 anos e com RS entre 16 e 25, independente do risco clínico, isto é, mesmo para pacientes com baixo risco clínico (gráfico 1).

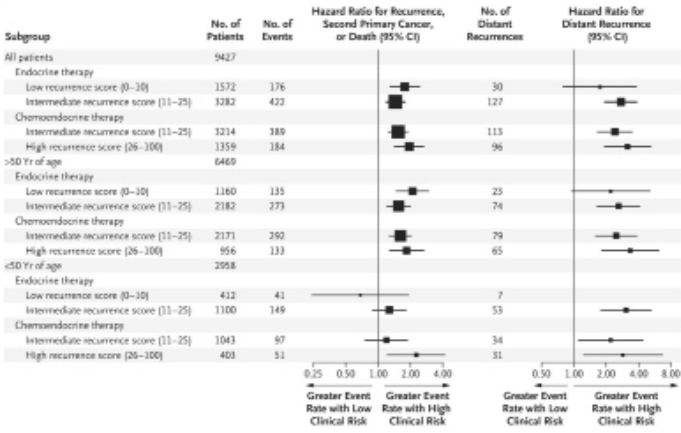


GRÁFICO 1

Recentemente, foram publicados os dados do RxPONDER, estudo prospectivo de fase III - aproximadamente 5.000 pacientes com câncer de mama localizado, receptores hormonais positivos, HER-2 negativo, com 1-3 linfonodos axilares positivos, com RS menor que 25, eram randomizadas para quimioterapia seguida de hormonioterapia versus hormonioterapia. Após 5 anos de seguimento, as pacientes que receberam quimioterapia seguida de hormonioterapia apresentaram maior intervalo livres de doença invasiva quando comparadas às tratadas com hormonioterapia isolada. Sendo mais evidente no grupo ≤ 50 anos.

O MammaPrint é um teste genômico que avalia 70 genes e classifica pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo em baixo e alto risco genômico. Foi validado pelo estudo MINDACT, prospectivo de fase 3, o qual randomizou pacientes discordantes no que diz respeito às características clínicas e genômicas para serem tratadas com quimioterapia seguida de hormonioterapia ou hormonioterapia isolada. Na análise de 8,7 anos, em pacientes ≤ 50 anos, houve benefício em adicionar quimioterapia, o que não foi evidenciado nas pacientes ≥ 50 anos.

Segundo NCCN, pacientes com mais de 4 linfonodos positivos têm indicação à quimioterapia adjuvante, não sendo recomendado o uso de assinaturas genéticas. Assim como subtipos favoráveis: carcinomas mucinoso, tubular, papilar e cribriforme. Em pacientes sem condições clínicas para receber quimioterapia, com avaliação da oncogeriatría desfavorável, também não é recomendado o uso de assinaturas genéticas.

Segundo os guidelines da ASCO e NCCN, pacientes com câncer de mama receptor hormonal negativo, HER-2 negativo maior de 0,5 cm, seja recomendado o uso de Oncotype para auxiliar na decisão da indicação de quimioterapia adjuvante. A mesma recomendação não se aplica ao Mammprint, uma vez que pacientes com baixo risco clínico, independente do risco genômico, não se beneficiam da quimioterapia adjuvante.

Respondendo à pergunta: As assinaturas genéticas podem substituir o risco clínico na decisão sobre quimioterapia? A resposta é não.

O risco clínico, em conjunto com a assinatura genética, consegue nos dar informações mais completas para individualizar a indicação do tratamento adjuvante nas nossas pacientes.

O esvaziamento axilar voltou a ser necessário para definir o uso de inibidores de ciclina?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

40% SIM | 60% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 66% NÃO | 34% SIM

Juliana Francisco

Mastologista pela SBM; Mestre em Ciências da Saúde em Oncologia Ginecológica e Mamária pela UNICAMP; Membro do comitê técnico do Instituto Avon; Preceptora da residência médica em Mastologia da Prevent Senior – SP.

Natalie Rios

Mastologista pela SBM; Mestre e Doutoranda pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Master Internacional em Mastologia pela Fundação Umberto Veronesi; Mastologista do hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, do CPMO – Centro Paulista de Mastologia e Oncoplastia e da Prevent Senior (SP).

Mayara Ramos Travassos

Oncologista Clínica, formada pela Faculdade de Medicina de Jundiaí, com residência de cancerologia clínica pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Integrante do corpo clínico de oncologia da Prevent Senior (SP)

BIBLIOGRAFIA:

- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-21.
- Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (25):2395-2405.
- A, Fonseca GR, Romão MBA, et al. *JCO Glob Oncol.* 2021; 7:1003-1011.
- Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39:557-564.
- Cardoso F, Veer LV, Poncet C, et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38:15 suppl,506. [NCCN]. Nacional Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V2 2021.

**PROCEDIMENTOS
MINIMAMENTE
INVASIVOS**

INTRODUÇÃO

Eduardo Carvalho Pessoa e Thais Vazquez

Presenciamos verdadeira revolução no conhecimento médico nas últimas décadas, que permitiu que procedimentos menos invasivos ganhassem espaço no diagnóstico e tratamento das lesões mamárias. No final do século 19, a mastectomia radical era tratamento de escolha para a neoplasia maligna da mama, e este conceito perdurou quase um século; com o desenvolvimento do tratamento sistêmico e radioterápico, permitiu considerar a cirurgia conservadora como padrão para o câncer de mama.

A partir da década de 1990, após as publicações de Parker e colaboradores, deu-se início a core biópsia que mudou o conceito de biópsia mamária. Com a melhora do rastreamento mamográfico e o diagnóstico de lesões mamárias cada vez menores, as biópsias cirúrgicas foram quase que totalmente substituídas por procedimentos percutâneos diagnósticos minimamente invasivos.

Em 1995, Burbank e colaboradores introduziram a biópsia a vácuo, utilizada principalmente para avaliação de calcificações suspeitas visualizadas na mamografia. Assim os procedimentos percutâneos se tornaram o método padrão de diagnóstico da grande maioria das lesões mamárias e, nos últimos anos, estão ganhando espaço também no tratamento. Os procedimentos minimamente invasivos ganham destaque na literatura, nos congressos médicos e na prática clínica.

Nossa reunião de consenso vem de encontro com esse importante tema. Definiremos algumas questões: se a biópsia a vácuo deve ser o procedimento padrão para o diagnóstico das calcificações suspeitas, se o tratamento das lesões classificadas patologicamente como B3 podem ser tratadas com a excisão assistida a vácuo, se a core biópsia é a melhor escolha para o diagnósticos de lesões suspeitas à ultrassonografia, se devemos fazer a clipagem do tumor da mama e dos linfonodos suspeitos antes do tratamento neoadjuvante e, por fim, se a crioablação pode ser utilizada no tratamento do câncer de mama inicial.

Reunimos um time de especialistas com experiência na área para nos responder e ajudar a refletirmos sobre estas importantes questões.

Um grande abraço a todos

Eduardo Carvalho Pessoa

Mastologista do Centro de Avaliação em Mastologia “Prof. Laurival A. De Luca”, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Vice Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo

Thais Vazquez

Mastologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) e SBM; Preceptora de residentes do setor de Mastologia do HCFMUSP ano 2020

BIÓPSIA A VÁCUO É A MELHOR ABORDAGEM EM MICROCALCIFICAÇÕES SUSPEITAS ?

José Luís Esteves Francisco e Giuliana Ribeiro Lesur Scrivante

As microcalcificações suspeitas visualizadas nos exames mamográficos são classificadas em maior ou menor risco de malignidade de acordo com a sua morfologia e distribuição na mama, seguindo o léxico BI-RADS 2013, podendo se relacionar em até 60% dos casos de carcinoma in situ ou carcinoma invasor da mama.

São suspeitas as calcificações com morfologia amorfa; as grosseiras heterogêneas; as pleomórficas finas; as finas lineares; as finas e lineares agrupadas e com distribuição regional; agrupadas; lineares e as segmentais

Diante do achado dessas lesões, a correlação histopatológica é fundamental. Os métodos disponíveis vão desde procedimentos minimamente invasivos, como core biopsy e biópsia a vácuo a até procedimentos cirúrgicos, como biópsias excisionais guiadas.

O tamanho da área da lesão, localização, intenção terapêutica, disponibilidade do método, associada à experiência do operador são fatores determinantes na escolha do método para se adquirir amostra de tecido adequada para o diagnóstico e reduzindo as taxas de subestimação diagnóstica.

REVISÃO DE LITERATURA

Os procedimentos minimamente invasivos para diagnóstico de microcalcificações suspeitas, seja a core biopsy de fragmentos (CB) ou biópsia assistida a vácuo (BAV) por guiadas estereotaxia, por ultrassom (quando visíveis por este método) ou por ressonância magnética, fornecem informações histológicas e são considerados altamente confiáveis para estabelecer diagnóstico pré-operatório de malignidade ou de confirmar o diagnóstico de condições benignas sem a necessidade de intervenção cirúrgica.

As biópsias percutâneas estão associadas a bons resultados cos-méticos e baixos riscos de complicações, reduzem número de procedi-

mentos e custos operacionais, permitem retorno rápido às atividades habituais da paciente, além de otimizar o planejamento oncológico por também facilitar o estadiamento axilar e assim permitir ao mastologista eleger a terapia sistêmica neoadjuvante quando possível.

Tanto a CB quanto a BAV possuem alta sensibilidade e especificidade, variando de 94% a 99% e 94% a 100% na CB, e 97% a 100% e 99% a 100% na BAV.

A principal diferença entre esses métodos minimamente invasivos, além da técnica de realização, é o calibre da agulha. Enquanto o calibre da agulha usada na CB é geralmente de 14 gauges, na BAV utiliza-se de 7 a 11 gauges. O peso médio das amostras adquiridas com as agulhas de 14 gauges utilizadas na CB gira em torno de 17,7 mg, com bem menos tecido avaliável do que com as dec11 gauge (94,4 mg) e 250 mg com as 8 gauges utilizadas na BAV.

As diferenças na amostragem refletem as taxas de subestimação diagnóstica, sobretudo para lesões de alto risco e microinvasão, onde são bastante variáveis segundo a literatura, podendo chegar a 45% de subestimação nas amostras retiradas com agulhas de 14 gauges e menos que 10% nas de 8 gauges. Estudos compararam as taxas de subestimação e precisão diagnóstica entre as amostras retiradas com agulhas de 11 e 8 gauges utilizadas na BAV, concluindo que o calibre da agulha é o principal fator para evitar-se maiores taxas de subestimação.

Table 1
Summary of microcalcification retrieval in histopathological reports.

	Microcalcifications at MRX	Microcalcifications on samples at histopathological reports (%)	Total
8-Gauge VABB	Yes 179	Yes 178 (99.4%) No 1 (0.6%)	206
	No 27	Yes 9 (33.3%) No 18 (66.7%)	
11-Gauge VABB	Yes 183	Yes 178 (97.3%) No 5 (2.7%)	197
	No 15	Yes 5 (33.3%) No 10 (66.7%)	

MRX, mammogram; VABB, vacuum-assisted breast biopsy.

Table 2

Comparison of underestimation rates for high-risk lesions and ductal carcinoma in situ (DCIS).

Diagnosis at VABB	Diagnosis at surgery	Underestimation statistics	
		Rate (%)	P
High-risk lesions	DCIS and/or invasive cancer		0.67
11G (n = 25)	5	20.0	ns
8G (n = 32)	5	15.6	
DCIS	Invasive carcinoma		0.42
11G (n = 22)	5	22.7	
8G (n = 16)	2	12.5	

VABB, vacuum-assisted breast biopsy;

Ruggirello I, Nori J, Desideri I, Saieva C, Giannotti E, Bicchierai G, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: Comparison between 11- and 8-gauge needles. European Journal of Surgical Oncology, 2017, 43(12), 2257-2260. doi:10.1016/j.ejso.2017.07.011.

Uma metanálise envolvendo 35 estudos, sendo 12 estudos com o grupo da BAV e 25 com grupo da CB, comparou a eficácia dos dois métodos. Em relação à concordância com o anatomopatológico cirúrgico, a BAV apresentou 97,3% de concordância enquanto a CB 93,5%. As taxas de falha técnica foram maiores na CB, em torno de 5,7%, enquanto a BAV apresentou 1,5%. A obtenção de amostras avaliáveis na BAV foi de 95 a 100%, ao passo que na CB, 90%. Não houve amostra não diagnóstica na BAV, enquanto na CB houve 2,1%, sendo até 23% relacionado a malignidade. E por fim, na BAV houve possibilidade de remoção completa de 48 a 53% das lesões.

Outra metanálise, realizada na China, mostrou que a BAV tem vantagens significativas com menores taxas de subestimação no diagnóstico de CDIS e maiores taxas de retirada de microcalcificações em comparação à CB. Em relação a hiperplasia ductal atípica, sugere ser necessários mais estudos. E em relação às complicações, sugere-se que a CB é mais segura.

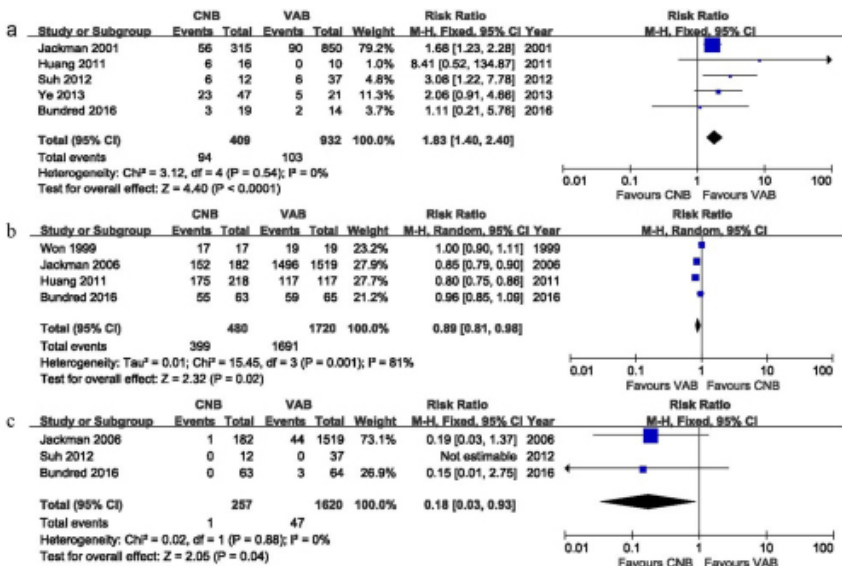


Fig. 4 Results of the meta-analysis comparing diagnostic performance between CNB and VAB. a DCIS underestimation rate. b Microcalcification retrieval rate. c Complication rate (CNB core needle biopsy, VAB vacuum-assisted biopsy, DCIS ductal carcinoma in situ)

Huang XC, Hu XH, Wang XR, Zhou CX, Wang FF, Yang S, et al. A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis. *Irish Journal of Medical Science*, 2018. doi:10.1007/s11845-018-1781-6

Os desafios da BAV dependem do tamanho da lesão, se a lesão alvo é nódulo ou microcalcificações, a espessura da mama, experiência do operador e localização da lesão alvo, como por exemplo, proximidade com axila, com músculo, pele e em relação aos implantes mamários, além de comorbidades e condições clínicas da paciente e taxas de sangramento em até 2,9% comparado às de 0,39% na CB.

Outra desvantagem mencionada é o custo mais elevado da BAV, que envolve não só a aparelhagem, mas também o treinamento do operador. Todavia, esse custo é relativo em comparação aos benefícios do procedimento, podendo ser mais oneroso a necessidade de repetição da CB pelas altas taxas de subestimação ou até mesmo a biópsia excisional, em que há necessidade de internação, ser realizada em centro cirúrgico e necessidade de agulhamento prévio das lesões.

Ainda em comparação, os procedimentos cirúrgicos, além de concordância patológica geral semelhante (93% para cirurgias e 96% para biópsias percutâneas), os procedimentos minimamente invasivos são realizados ambulatorialmente e não estão relacionados às deformidades mamárias, resultando em mínimas cicatrizes e baixas taxas de infecção.

CONCLUSÃO

A BAV é um procedimento minimamente invasivo que, quando bem indicado e com a realização correta da técnica, possui altas taxas de sensibilidade e especificidade, além de alta acurácia e baixas taxas de subestimação para o diagnóstico de microcalcificações suspeitas, podendo ser indicado em substituição à CB ou exérese cirúrgica.

Biópsia a vácuo é a melhor abordagem em microcalcificações suspeitas?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 94.4% SIM | 5,6% NÃO

José Luís Esteves Francisco

Professor adjunto da unidade de mastologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMAERP

Giuliana Ribeiro Lesur Scrivante

Mastologista membro da Sociedade Brasileira de Mastologia

BIBLIOGRAFIA:

- Ruggirello I, Nori J, Desideri I, Saieva C, Giannotti E, Bicchierai G, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: Comparison between 11- and 8-gauge needles. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017, 43(12), 2257–2260. doi:10.1016/j.ejso.2017.07.011
- Huang XC, Hu XH, Wang XR, Zhou CX, Wang FF, Yang S, et al. A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis. *Irish Journal of Medical Science*, 2018. doi:10.1007/s11845-018-1781-6
- Fahrbach K, Sledge I, Cella C, et al. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and

meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:63-73.

-Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:291-7

-Badan GM, Roveda Júnior D, Piato S, Fleury EFC, Campos MSD, Pecci CAF, et al. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras.* 2016 Jan/Fev;49(1):6-11

-Lacambra MB, Lam CC, Mendoza P, Chan SK, Yu AM, Tsang JYS, Tan PH, Tse GM. Biopsy sampling of breast lesions: comparison of core-needle and vacuum-assisted breast biopsies. *Breast Cancer Res Treat* (2012) 132:917-923

Liu J and Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications. *Journal Intern Medical Research* (2018) 46 (7): 2743-2753

-Schiaffino S, Massone E, Gristina L, Fregatti P, Rescinito G, Villa A, Friedman D, calabrese M. vacuum-assisted breast biopsy (VAB) excision of subcentimeter microcalcifications as an alternative to open biopsy for atypical ductal hyperplasia, *Br J Radiol* 2018 91: 1-6

-Brennan M, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, Houssami N. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: Meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011 260 -july. Number1. 119-128.

-Sá RS, Logullo AF, Elias S, Facina, Sanvido VM, Nazario ACP. Ductal carcinoma in situ: underestimation of percutaneous biopsy and positivity of sentinel lymph node biopsy in a Brazilian Public Hospital. *Breast Cancer: Targets and therapy* 2021: 13, 409-417

-Knuttel FM, Menezes GLG, van Diest PJ, Witkamp AJ, van den Bosch MAAJ, Verkooijen HM. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *BJO* 2016; 103: 644-655

-Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, Catarzi S, Riso G. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast cancer Res Treat* 2007 101:291-297

-Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1.280 lesions and review of the literature. *AJR* 2009 (192) 341-351

CORE-BIOPSY É A MELHOR OPÇÃO PARA LESÕES SUSPEITAS VISÍVEIS NA ULTRASSONOGRAFIA?

Luciano Fernandes Chala

O objetivo primário da biópsia percutânea mamária é obter o diagnóstico correto por meio de amostras da lesão. Para isso é importante executar adequadamente todas as etapas do procedimento que incluem: escolha da técnica de biópsia (método de orientação e dispositivo de biópsia), execução correta do procedimento e manejo apropriado após a biópsia (correlação anátomo-radiológica e verificar risco de subestimação).

QUANDO ESCOLHER A ULTRASSONOGRAFIA COMO MÉTODO DE ORIENTAÇÃO?

O método de orientação escolhido deve ser aquele que melhor demonstra a lesão-alvo. A ultrassonografia é escolhida sempre que possível, inclusive para lesões inicialmente detectadas na mamografia ou na ressonância magnética, pois suas vantagens intrínsecas simplificam o processo de investigação. A ultrassonografia só não é escolhida quando a lesão não é visível ou insuficientemente conspícua por ela.

SELEÇÃO DO DISPOSITIVO DE BIÓPSIA

É possível utilizar qualquer um dos dispositivos disponíveis quando a biópsia é guiada pela ultrassonografia. O critério primário para seleção do dispositivo de biópsia é o tipo e as características da lesão-alvo. Outros fatores podem influenciar a escolha, tais como: disponibilidade, experiência da equipe e o contexto clínico da paciente. Dessa forma, discutirei a seleção do dispositivo de biópsia conforme a lesão-alvo

NÓDULO SÓLIDO:

A ultrassonografia permite visualizar virtualmente todos os nódulos sólidos suspeitos que representam a maior parte das biópsias guiadas pelo método. O dispositivo de biópsia de escolha para nódulos sólidos é a core-biopsy. Ela superou as limitações e substituiu a punção aspirativa

com agulha fina como método primário de investigação. Adicionalmente, apresenta melhor custo efetividade do que biópsia a vácuo.

QUANDO OPTAR PELA BIÓPSIA A VÁCUO?

O critério de escolha mais comum é o tamanho da lesão-alvo com a racional de que a possibilidade de erro de amostragem e falso-negativo com a core-biopsy é maior para lesões pequenas. O limiar de tamanho é motivo de disputa. Em geral, para nódulos $\leq 0,5$ cm, a biópsia a vácuo é indicada na maioria dos casos, enquanto, a core-biopsy é utilizada para a maioria dos nódulos $\geq 1,0$ cm. A questão são nódulos $> 0,5$ cm e $< 1,0$ cm. Para esses nódulos a escolha deve considerar sua conspicuidade geral, forma e localização, risco de obscurecimento pelo anestésico/alterações da biópsia e expertise do executor.

Nódulos intraductais é outra situação em que a biópsia a vácuo é preferida, baseado em quatro razões principais:

- Lesão são pequenas, alongadas e/ou ramificadas (difíceis de amostrar na core-biopsy)
- Elevada probabilidade de lesão papilífera
- Maior risco de subestimação com a core-biopsy
- Remoção completa pode evitar cirurgia se papiloma benigno

NÓDULO COMPLEXO SÓLIDO-CÍSTICO:

Trata-se de um grupo heterogêneo de lesões com amplo espectro de probabilidades diagnósticas. Nesse tipo de lesão, a amostragem deve ser realizada na área sólida e a escolha entre a core-biopsy e a biópsia a vácuo é influenciada por uma série de fatores que incluem o tamanho global da lesão – alvo, o tamanho e as características do componente sólido, o grau de suspeição para malignidade ou lesão papilífera e a possibilidade de remoção completa. De um modo geral, a biópsia a vácuo é o método de escolha, mas nem sempre é necessária. Abaixo, alguns critérios para auxiliar na escolha.

A escolha da biópsia a vácuo é preferida quando:

- Possível a remoção completa da lesão - alvo
- Alta probabilidade de lesão papilífera
- Componente sólido pequeno, do tipo espessamento parietal ou septo espesso
- Baixa conspicuidade
- Risco de obscurecimento por alterações induzidas pela biópsia, anestésico ou rotura do componente cístico

A escolha da core-biopsy é favorecida se:

- Nódulo complexo sólido – cístico quase inteiramente sólido e ≥ 1 cm. Ressalta-se que nódulo sólido com diminutas áreas císticas esparsas

- são manejados como nódulo sólido
- Nódulo predominantemente cístico, com componente sólido volumoso
- Alto grau de suspeição de malignidade
- Inacessível a biópsia a vácuo

LESÃO SÓLIDA NÃO-NODULAR

Terminologia recentemente introduzida e não padronizada. Apresenta amplo espectro de probabilidades diagnósticas, sendo um frequente apresentação ultrassonográfica dos carcinomas ductal in situ e lobular invasivo e lesão esclerosante radial. A escolha entre a core-biopsy e a biópsia a vácuo é influenciada por uma série de fatores. Abaixo, alguns critérios para auxiliar na escolha

A escolha da core-biopsy é favorecida se:

- Alta suspeição de malignidade
- Lesões extensas
- Inacessível a biópsia a vácuo
- A escolha da biópsia a vácuo é favorecida preferida:
- Possibilidade de remoção completa da lesão-alvo
- Chance elevada de lesão esclerosante radial visando reduzir o risco de subestimação e a chance de um segundo procedimento cirúrgico terapêutico
- Lesão pequena e/ou de baixa conspicuidade
- Risco de obscurecimento por alterações induzidas pela biópsia ou anestésico

CALCIFICAÇÕES SUSPEITAS:

A ultrassonografia é limitada para identificar, caracterizar e orientar a biópsia percutânea de calcificações, mas eventualmente ela pode ser considerada para calcificações:

- Associadas a assimetrias ou distorções arquiteturais
- Lesões > 3 cm ou sintomáticas
- Alto grau de suspeição (BI-RADS 4C ou 5)

Nessas circunstâncias, aumenta a probabilidade de associação com componente sólido

Racional:

- Aproveitar os atributos da orientação ultrassonográfica em relação à estereotóxica
- Dirigir a amostragem para área sólida (reduz subestimação)
- Possibilidade de troca da biópsia a vácuo pela core-biopsy dependendo das características do componente sólido (componente sólido)

QUANDO CONSIDERAR A PAAF?

Punção aspirativa com agulha fina é baseada em critérios citológicos e apresenta limitações intrínsecas importantes, sobretudo para o manejo oncológico. Dessa forma suas indicações atuais são restritas a situações específicas.

As indicações primárias incluem:

- Diferenciar nódulos sólidos e cistos com debris
- Esvaziamento de cistos sintomáticos ou inflamatórios
- Drenagem de coleções mamárias ou perimplantes
- Investigação de linfonodos (alguns preferem core-biopsy)
-

Para nódulos sólidos, ela pode ser contemplada em alguns situações:

- Confirmar a natureza benigna de nódulos BI-RADS 3
- Sítio inacessível à core-biopsy ou à biópsia a vácuo
- Nódulos intrapapilares (limitada, se possível realizar core-biopsy)
- Terapia anticoagulante / alto risco de sangramento
- Restrições financeiras / não disponibilidade de outra técnica

CONCLUSÃO:

A escolha do dispositivo nas biópsias orientadas pela ultrassonografia é baseada primariamente no tipo e nas características da lesão-alvo e, por conseguinte, multifatorial. Nesse breve resumo, foram discutidos alguns critérios utilizados para orientar essa escolha. A core-biopsy é a melhor opção para muitos lesões, especialmente nódulos sólidos que correspondem à maioria das lesões-alvo biopsiadas sob orientação ultrassonográfica

Core-biopsy é a melhor opção para lesões suspeitas visíveis na US?
Sim

**CORE-BIOPSY é a melhor opção para lesões
suspeitas visíveis na ultrassonografia?**

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 90,3% SIM | 9,7% NÃO

Luciano Fernandes Chala

Radiologista do Grupo Fleury Medicina e Saúde; Membro da Comissão Nacional de Mamografia

BIBLIOGRAFIA:

- Bennett IC, Saboo A. *The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy.* *World J Surg.* 2019;43(4):1054-1061.
- Hahn M, Krainick-Strobel U, Toellner T, et al. *Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012.* *Ultraschall Med.* 2012;33(4):366-371.
- Huppe AI, Brem RF. *Minimally Invasive Breast Procedures: Practical Tips and Tricks.* *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(2):306-315.
- Uematsu T. *How to choose needles and probes for ultrasonographically guided percutaneous breast biopsy: a systematic approach.* *Breast Cancer.* 2012;19(3):238-241
- Bhatt AA, Whaley DH, Lee CU. *Ultrasound-Guided Breast Biopsies: Basic and New Techniques.* *J Ultrasound Med.* 2021;40(7):1427-1443.

A EXCISÃO ASSISTIDA À VÁCUO DEVE SER ALTERNATIVA À CIRURGIA NAS LESÕES B3?

Danielle Ramos Martin Matsumoto

Com a maior disponibilidade e melhora das técnicas de rastreamento para o câncer de mama, cada vez mais nos deparamos com imagens suspeitas, de muito pequenas dimensões, com destaque para as microcalcificações e distorções arquiteturais. A investigação destas lesões é realizada por biópsia de fragmentos, com diagnósticos comumente evidenciando lesões de comportamento incerto (classificadas como B3), cujo manejo pode ser desafiador. Nesses casos, a exérese cirúrgica pode se mostrar uma opção excessiva, muitas vezes com retirada de tecido que não evidenciava qualquer lesão adicional. Em contrapartida, o manejo conservador de uma lesão sub-amostrada pode representar tratamento insuficiente para um possível carcinoma in situ ou mesmo invasivo. Neste contexto, a excisão vácuo-assistida (VAE) surge como método alternativo para manejo de algumas lesões, permitindo exérese completa, amostragem segura e evitando os possíveis riscos e estresse associados ao tratamento cirúrgico.

REVISÃO DA LITERATURA:

CONCEITOS INICIAIS:

Importante conceito para se ter em mente é a definição das lesões B3: são aquelas que apresentam resultado histológico benigno à biópsia de fragmento (seja ela com propulsor a molas ou vácuo assistida), mas que podem estar relacionadas ao sub-diagnóstico para neoplasia maligna em função de sua heterogeneidade ou aquelas que representam um incremento de risco para associação com malignidade.

São elas:

- Proliferações Epiteliais intraductais atípicas
- Hiperplasia ductal atípica (HDA)
- Atipia epitelial plana (AEP)
- Neoplasia lobular
- Hiperplasia lobular atípica (HLA)
- Carcinoma lobular in situ clássico (CLIS)

- Lesões papilíferas (LP)
- Cicatriz radiada / lesão esclerosante complexa. (CR/ LEC)
- Tumor Filóides (TF)

Outro importante tópico é o conceito de Excisão Vácuo Assistida (VAE): ela deve compreender procedimentos realizados com agulha de grosso calibre (usualmente 7-8 G), com retirada mínima de 4 gramas de tecido mamário e confirmação radiológica da retirada completa da lesão. Importantes fatores a serem considerados para a decisão incluem: Correlação adequada entre clínica, radiologia e anatomia patológica; a extensão da lesão quanto à possibilidade de exérese completa pela VAE; Taxa de subdiagnóstico para cada uma das lesões encontradas.

Com esses conceitos em mente, revisamos as recomendações das 3 principais publicações sobre o tema:

- A Segunda Conferência de Consenso Internacional do manejo de lesões B3, que reuniu 89 especialistas para discutir o manejo das lesões baseados no Banco de Dados do Grupo Suíço de Biópsias mamárias minimamente invasivas (MIBB), com mais de 31.500 biópsias vácuo assistidas, sendo 6.020 referentes a lesões B3.
- Diretrizes do NHS para manejo das lesões B3 no Reino Unido
- Consenso da Sociedade Americana de Cirurgiões mamários (ASBrS) para o manejo de lesões de alto risco

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA:

A hiperplasia ductal atípica é definida como a presença de proliferação intraductal de células com atipias ocupando até 2 duas unidades ducto-lobulares terminais ou com extensão de até 2 mm. Lesões com extensão acima de tais valores já são diagnosticadas como carcinoma ductal in situ. Dessa forma, uma biópsia de fragmento traz uma taxa de subestimação que pode chegar até 50% na literatura a depender da extensão da lesão e do calibre da agulha utilizada para a biópsia.

As recomendações das 3 principais com relação ao diagnóstico de HDA na biópsia de fragmento diretrizes são:

- Os autores do 2º. Consenso Internacional para lesões B3 e a sociedade Americana de cirurgiões de mama concordam que a maioria dos casos deve ser submetida à exérese cirúrgica. Casos excepcionais podem ter a VAE como conduta aceitável. Caplain e colaboradores em 2014 publicaram resultados da aplicação de seu nomograma para conduta em HDA e demonstrou que para lesões menores que 6 mm ou acima desta extensão mas com exérese completa à VAE e menos de 2 focos de HDA, não haveria necessidade de qualquer conduta adicional, uma vez que a taxa de upgrade no espécime cirúrgico seria < 2%.

Já as diretrizes do NHS, que indicam a VAE para a grande maioria das lesões, colocam que, havendo a possibilidade de exérese completa da lesão, a VAE deve ser o método de escolha para o manejo a HDA observadas nas biópsias de fragmento. Caso o resultado da VAE evidencie lesão de maior grau ou a presença de lesão residual, a exérese cirúrgica deve ser realizada.

Assim, o nosso consenso assume que a conduta preferencial nos casos de HDA é a excisão cirúrgica. A VAE poderia ser adotada como conduta de exceção, a ser discutida nas seguintes situações: paciente com risco habitual para câncer de mama, com imagem suspeita não nodular, compatível com o resultado anatomo-patológico de HDA, extensão menor que 0,6 cm possibilidade excisão completa pela VAE e confirmação radiológica da ausência de lesão residual.

ATIPIA EPITELIAL PLANA (AEP)

Pelo fato de haver baixa taxa de subestimação nas biópsias evidenciando AEP, as diretrizes internacionais concordam que a VAE deve ser considerada ou mesmo ser a opção de escolha para essas lesões.

Em nossa recomendação, entendemos que quando o resultado da biópsia de fragmento apresentar somente atipia epitelial plana, sem outras lesões associadas, a imagem for compatível com tal diagnóstico e houver possibilidade de excisão completa pela VAE, este deve ser o método de escolha sempre que disponível.

NEOPLASIAS LOBULARES (Hiperplasia Lobular Atípica, Carcinoma Lobular in situ clássico):

Diferentemente da definição da HDA, a extensão da lesão não é o critério, é diferenciação entre as Hiperplasias Lobulares e os Carcinomas in situ. Os casos de upgrade avaliados em estudos recentes quando realizada a excisão cirúrgica após resultado de HLA em biópsia de fragmento, sem outras lesões associadas, são menores que 5%.

Assim sendo, as recomendações das principais diretrizes são mais concordantes. Os autores do 2º Consenso Internacional para lesões B3 e a Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama propõem que a VAE deva ser considerada nas biópsias de fragmento que evidenciam Neoplasia Lobular (NL), sempre que houver possibilidade de exérese completa, resultado anatomo-patológico compatível e ausência de outras lesões associadas. Este segundo grupo propõe ainda que casos excepcionais podem somente ser acompanhados clínica e radiologicamente tendo em vista o caráter marcador de risco para câncer e não de lesão precursora para a neoplasia maligna. As diretrizes do NHS indicam que a VAE deve ser o método de escolha sempre que possível.

Nosso consenso assume que a excisão vácuo assistida (VAE)

pode ser a conduta preferencial nos casos de Neoplasias Lobulares apresentadas nas biópsias de fragmento desde que: trate-se de paciente com risco habitual para câncer de mama, com imagem suspeita não nodular, compatível com o resultado anátomo-patológico de NL, sem outras lesões associadas e possibilidade excisão completa pela VAE.

Importante realçar que o Carcinoma Lobular in situ pleomórfico não se enquadra nessa classificação (B3) e deve ser manejado como Carcinoma Ductal in situ.

LESÕES PAPILIFERAS:

As lesões papilíferas podem estar mais associadas ao subdiagnóstico e à dificuldade de interpretação patológica quando avaliadas em fragmentos (como na amostra da biópsia por agulha grossa). Algumas das características mais associadas ao upgrade na avaliação da peça cirúrgica são:

- Lesão com dimensão superior a 1,5 cm
- Idade superior a 55-65 anos
- Presença de atipia
- Exame clínico evidenciando nódulo palpável ou fluxo papilar.

As diretrizes internacionais diferem na inclusão de tais critérios para a definição de suas recomendações:

O Segundo Consenso Internacional não diferencia em seu texto a conduta entre lesões com ou sem atipia e coloca a VAE como método preferível quando a biópsia de fragmento evidenciar uma lesão papilífera. Já as recomendações da NHS e da Sociedade Americana dos Cirurgiões de Mama indicam a exérese cirúrgica das lesões que apresentarem atipia à biópsia. Na ausência de atipia NHS recomenda a VAE para exérese sempre que possível e a sociedade Americana recomenda a avaliação dos critérios previamente descritos.

Baseados na revisão da literatura sobre as características associadas ao subdiagnóstico, entendemos que a indicação VAE para lesões papilíferas deve ser restrita a pacientes com menos de 55 anos, com lesões não palpáveis e sem fluxo papilar, de dimensões inferiores a 1,5 cm, sem atipia ou outras lesões associadas.

CICATRIZ ESCLEROSANTE COMPLEXA / CICATRIZ RADIADA (LEC/CR)

Assim como para as lesões papilíferas, algumas características clínicas, radiológicas e patológicas estão mais associadas ao upgrade nas peças cirúrgicas resultantes da exérese de lesões previamente classificadas como LEC/ CR nas biópsias de fragmento. Apresentam maior taxa de subdiagnóstico as lesões:

- Com extensão acima de 1,0 cm
- Clinicamente palpáveis
- Presença de nódulo e/ou microcalcificações nos exames de imagem
- Presença de atipia na biópsia apresenta maior taxa de subdiagnóstico.

As 3 diretrizes internacionais concordam em indicar a VAE como método de escolha sempre que a biópsia de fragmento evidenciar LEC/CR sem atipia associada e com possibilidade de exérese completa.

Entendemos que as características de subdiagnóstico acima descritas representam fatores de discordância clínico-anátomo-radiológica e devem guiar a conduta, excluindo a indicação da VAE quando presentes.

Em nossa avaliação, quando a biópsia de fragmento evidenciar LEC/CR e houver adequada correlação clínico-anátomo-radiológica a VAE pode ser recomendada na ausência de atipia associada e possibilidade de remoção completa da lesão.

TUMOR FILÓDES BENIGNO OU BORDERLINE.

A elucidação diagnóstica entre os tumores filódes benignos ou borderline somente é possível com a excisão completa da lesão. Somado a este fator, a exérese com margens adequadas é fundamental para reduzir o risco de recidiva, que é de aproximadamente 10% nos tumores benignos e 14% nos tumores borderline.

Dessa forma todas as diretrizes são uníssonas e essa também é a nossa recomendação: **A VAE não deve ser recomendada para o tratamento dos tumores Filódes.**

CONCLUSÕES:

Ao nos depararmos com resultados de biópsias de fragmentos compatíveis com lesões B3 a abordagem multidisciplinar envolvendo a equipe cirúrgica, patologia e radiologia deve ser o passo inicial.

Entender o risco clínico da paciente, a presença de alterações palpáveis, fluxo papilar ou outras características clínicas de maior suspeição bem como avaliar a adequada correlação anátomo-radiológica, garantirão menor chance de subdiagnóstico e a indicação mais segura da exérese vácuo assistida quando essa for uma conduta possível.

Em nossa revisão da literatura, entendemos que, quando disponível, a VAE é conduta que pode ser indicada com segurança quando a biópsia de fragmento evidenciar neoplasias lobulares, atipia epitelial plana, cicatriz radiada/ lesão esclerosante complexa, desde que haja possibili-

dade de exérese completa da lesão e sejam seguidas as demais observações descritas no texto acima.

A VAE pode ser considerada em lesões papilíferas sem atipia e sem outros fatores de alto risco para subdiagnóstico também acima descritos.

Para a Hiperplasia Ductal Atípica identificada na biópsia de fragmento, a VAE não deve ser o procedimento padrão. Em situações com individualização do risco clínico tal conduta pode ser considerada.

Nos casos de Tumor Filódes, a VAE não deve ser indicada e a exérese cirúrgica com margens deve ser a conduta padrão.

A excisão assistida à vácuo deve ser alternativa à cirurgia nas lesões B3?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

68,4% SIM | 31,6% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 79,2% SIM | 20,8% NÃO

Danielle Ramos Martin Matsumoto

*Preceptora do aprimoramento em Mastologia Hospital Israelita
Albert Einstein*

BIBLIOGRAFIA:

- Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol.* 2004 Sep;57(9):897-902. doi: 10.1136/jcp.2003.010983. PMID: 15333647; PMCID: PMC1770422.

- Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, Tausch C, Dammann F, Baltzer PA, Fallenberg EM, Foschini MP, Dellas S, Knauer M, Malhaire C, Sonnenschein M, Boos A, Morris E, Varga Z. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential

- in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(2):279-296. doi: 10.1007/s10549-018-05071-1. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jul;176(2):481-482. PMID: 30506111; PMCID: PMC6538569.
- Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol.* 2018 Aug;73(8):682-692. doi: 10.1016/j.crad.2018.04.004. PMID: 29773220.
- Disponível em: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf>
- Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clément C, Beurrier F, Fondrevelle ME, Guérin N, Lasset C, Treilleux I. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. *Am J Surg.* 2014 Aug;208(2):260-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.029. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24680949.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Apr;12(4):227-38. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.8. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25622978.
- Boufelli G, Giannotti MA, Ruiz CA, Barros N, Chala LF, Maesaka JY, Goncalves R, Bresciani BH, Vianna P, Soares JM Jr, Baracat EC, Filassi JR. Papillomas of the breast: factors associated with underestimation. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Jul;27(4):310-314. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000343. PMID: 28296665; PMCID: PMC6012041.
- Yang Y, Fan Z, Liu Y, He Y, Ouyang T. Is Surgical Excision Necessary in Breast Papillomas 10 mm or Smaller at Core Biopsy. *Oncol Res Treat.* 2018;41(1-2):29-34. doi: 10.1159/000481097. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29402800.
- Kim TH, Kang DK, Kim SY, Lee EJ, Jung YS, Yim H. Sonographic differentiation of benign and malignant papillary lesions of the breast. *J Ultrasound Med.* 2008 Jan;27(1):75-82. doi: 10.7863/jum.2008.27.1.75. PMID: 18096733.
- Wang WY, Wang X, Gao JD, Wang J, Liu JQ, Wang X, Zhao DB. [Analysis of the clinicopathological characteristics and prognosis in 674 cases of breast intraductal papillary tumor]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2017 Jun 23;39(6):429-433. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.06.006. PMID: 28635232.
- Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, Bear HD. Papillary lesions of the breast: To excise or observe? *Breast J.* 2018 May;24(3):350-355. doi: 10.1111/tbj.12907. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845569.
- Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, Calvo JP, Dabbs DJ, Ellis IO, Eusebi V, Farshid G, Fox SB, Ichihara S, Lakhani SR, Rakha EA, Reis-Filho JS, Richardson AL, Sahin A, Schmitt FC, Schnitt SJ, Siziopikou KP, Soares FA, Tse GM, Vincent-Salomon A, Tan PH. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology.* 2016 Jan;68(1):5-21. doi: 10.1111/his.12876. PMID: 26768026; PMCID: PMC5027876.

A CLIPAGEM DA MAMA E DO LINFONODO AXILAR POSITIVO DEVE SER PROCEDIMENTO PADRÃO ANTES DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

*Gustavo Machado Badan, Rodrigo De Oliveira Seleti,
Natane Cellarius e Camila Acras*

Os avanços no tratamento sistêmico com a quimioterapia neoadjuvante (Qt neo) têm proporcionado taxas cada vez maiores de resposta patológica completa (rPC) do câncer de mama e da axila positiva. O tumor palpável pode se tornar não palpável e resultar em resposta radiológica parcial (rRP), ou mesmo resposta radiológica completa (rRC) quando a doença não é mais inequivocamente caracterizada aos métodos de imagem.

Ao mesmo tempo que esse desfecho é desejável, representa dificuldade técnica e pode levar a cirurgias maiores, para garantir margens livres de doença. Diante do exposto, se faz necessária a discussão sobre a implementação da marcação tecidual (clipagem) do câncer de mama e da axila positiva.

REVISÃO DA LITERATURA

Quimioterapia neoadjuvante (Qt neo)

Toda paciente candidata à quimioterapia adjuvante, como tratamento sistêmico do câncer de mama, pode fazer Qt neo alternativamente. Atualmente, essa estratégia terapêutica já é empregada em 17 a 40% dos casos de câncer de mama, a depender de seu subtipo biológico.

Os maiores benefícios remetem à possibilidade de diminuição do tamanho da doença na mama (em 80% dos casos) e na região axilar, reduzindo a necessidade de mastectomia em 16% das vezes. Permite a testagem in vivo da quimio sensibilidade aos medicamentos e promove a chance de rPC do câncer de mama, que quando alcançada, denota marcador de bom prognóstico, sendo forte preditor de aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

De maneira geral, os indicadores mais importantes de rPC são o estágio clínico e o tipo molecular da doença. Na mama, os estudos demonstram que o perfil Luminal A tem chance de 0,3%, enquanto que o Luminal B apresenta até 8% de rPC. Já o subtipo HER2 apresenta taxas de 40 a 68% e os melhores resultados foram alcançados com o duplo bloqueio do HER2 e por fim o subtipo triplo negativo, têm taxas variáveis de 23 a 80% e os tratamentos envolvendo a carboplatina atingiram os melhores índices. No tocante à região axilar, a chance de rPC é, em média, de 41%, podendo alcançar 65% nos triplos negativos. Tumores na mama e na axila positiva frequentemente apresentam padrões de resposta semelhantes.

O exame de eleição para avaliação de resposta radiológica à Q_t neo é a ressonância magnética (RM), com elevada acurácia diagnóstica. Contudo, a rRC só é acompanhada de rPC em cerca de 48% dos casos, o que torna o procedimento cirúrgico necessário. Embora a rRC não seja um bom preditor de rPC, denota prognóstico favorável. Nos casos onde há tumores residuais, evidenciados na peça cirúrgica, estes têm menos de 1,0 cm (66% das vezes) e apresentam menores taxas de recidivas locais. Como perspectiva futura, diante de casos de rRC, há estudos avaliando a possibilidade de se realizar nova biópsia assistida a vácuo, resgatando o clipe previamente inserido e retirando uma maior quantidade de fragmentos. Caso o resultado histológico seja negativo, avaliam a possibilidade de se omitir a cirurgia (watch and wait), mas os resultados ainda não estão estabelecidos.

Clipagem do câncer de mama e axila positiva

A tecnologia mais utilizada para essa finalidade é o uso de um clipe metálico (clipagem) para demarcação do tumor. O clipe é um dispositivo muito pequeno (2-3 mm), geralmente feito de materiais hipoalergênicos, como o titânio, que é visível em diferentes modalidades de imagem (ultrassonografia, mamografia, ressonância magnética) e ancorado no tumor durante a biópsia inicial ou em uma segunda intervenção. Esses clips são compatíveis com RM, facilmente visíveis em mamografia e RM, e alguns deles também na ultrassonografia (USG).

Utilidades e desvantagens do clipe marcador tecidual

A marcação tecidual com o clipe é útil para comprovar a localização correta da biópsia e orientar o cirurgião para a excisão. É conveniente também para o acompanhamento de lesões suspeitas por imagem com histologia benigna. E pode ser de grande valia, para grandes ressecções segmentares ou mastectomias, para direcionar o patologista ao local do

tumor (identificação de áreas de interesse) e facilitar a amostragem completa do leito tumoral

Antes da cirurgia, esses cliques geralmente são localizados pela marcação pré operatória com fio metálico (agulhamento) ou radiofármaco. O posicionamento exato do clipe dentro ou ao lado da lesão ajuda a reduzir o tamanho do tecido mamário que deve ser removido cirurgicamente. Após a remoção do tecido, uma radiografia do espécime deve ser feita para garantir que o clipe esteja incluído, indicando que o tecido inclui a área de interesse.

Como dificuldade destaca-se a possibilidade de posicionamento incorreto do clipe ou sua migração após a biópsia, em 13 a 20% dos casos. O principal fator de migração do clipe é a descompressão mamária nos procedimentos orientados por estereotaxia (efeito acordeão), com chance imediata de deslocamento do clipe no eixo de inserção da agulha e há outros fatores importantes relacionados, tais como a falta de aderência tecidual nas mamas adiposas, grandes hematomas, reabsorção de ar após o procedimento, deslocamento do clipe na trajetória da biópsia, entre a pele e a lesão e modificações nas lesões pós Qt neo. Ressalta-se que os tipos mais novos de cliques associados a polímeros, como o colágeno ou hidrogel estão associados a maior aderência tecidual e menores índices de migração, de acordo com a literatura.

DISCUSSÃO

Dada a magnitude da questão, o grupo de desenvolvimento de diretrizes da *European Commission Initiative on Breast Cancer* (ECIBC) por meio das diretrizes europeias sobre rastreamento e diagnóstico do câncer de mama discutiu o tema clipagem de mama em pacientes que serão submetidas à Qt neo.

Efeitos desejáveis da clipagem de mama:

A ECIBC estabeleceu 3 indicadores importantes para avaliar os benefícios dessa intervenção. Avaliou as margens cirúrgicas e de acordo com estudo observacional, na ausência de cliques marcadores teciduais, margens livres foram relatadas em apenas em 31-62% das mulheres após o agulhamento guiado por mamografia, mas esse número aumentou para 90% na presença de cliques (43 menos margens comprometidas nesse grupo/ 1000 mulheres).

O segundo indicador avaliado, a partir do mesmo estudo, foi a recidiva local e no grupo de clipagem da mama, observou-se 69 menos recorrências locais, a cada 1000 casos. Por último estabeleceu-se uma estimativa de redução da mortalidade em 120 por 1000 mulheres sub-

metidas a clipagem de mama, embora esse dado fosse considerado como baixo grau de confiança científica.

A comissão concluiu, por unanimidade, que os benefícios são grandes, observa que é importante ter margens cirúrgicas livres para evitar recorrência e que o uso de cliques pode permitir ressecções cirúrgicas menores. Além disso, a ausência do clipe pode resultar na necessidade de cirurgias adicionais ou mastectomia.

Efeitos indesejáveis. Quão substanciais são os efeitos esperados?

A ECIBC observou que algumas mulheres podem se sentir preocupadas em ter um clipe na mama e isso pode ocasionar um impacto no bem-estar psicológico. Mas concluiu que o “desconforto” é transitório e muito eventual.

Avaliaram, ainda, o risco de alergias aos materiais (revestimento de titânio e teflon) usados na maioria dos cliques. Os estudos mostram que esse efeito adverso é raro e até onde se sabe, somente 1 caso de alergia ao clipe de titânio na mama, foi relatado na literatura. A comissão julgou que os efeitos indesejáveis esperados são insignificantes.

Grau de força (certeza) das evidências científicas favorecem a intervenção?

A certeza da evidência indica a probabilidade de que os efeitos estimados a partir dos estudos científicos correspondam aos efeitos reais. Pode ser expresso como alto, moderado, baixo ou muito baixo. No tocante à clipagem de mama, não há estudos de revisões sistemáticas, apenas estudos observacionais e observou-se um alto risco de viés de seleção de pacientes, no estudo. Pacientes com doenças menos agressivas foram alocadas em maior proporção no grupo submetido a clipagem e o tratamento com a Qt neo não foi o mesmo para todas as mulheres ou com alocação aleatória. Pacientes que receberam a indicação da marcação com clipe podem ter lesão menor e, portanto, ter melhor prognóstico do que aquelas que não receberam o clipe, independentemente da intervenção. A ECIBC estabeleceu nível de força científica muito baixa, mas favorável a clipagem da mama, dada a magnitude dos benefícios e efeitos indesejados não substanciais.

Custo efetividade da intervenção:

O clipe metálico tem um custo estimado de \$60. E não existem estudos que calcularam a cust/efetividade dessa intervenção. No entanto, deve-se considerar que poucas mulheres necessitarão do marcador em

comparação à população rastreada para o câncer de mama. E, no contexto da relação custo benefício, haveria uma diminuição de recidivas locais e com isso menos novas biópsias e cirurgias adicionais, com reduções significativas nos custos. Embora com grau de certeza científica muito baixa, a ECIBC estabeleceu que o custo do insumo é moderado e com custo/efetividade favorável a clipagem.

Marcação com clipe em linfonodo axilar positivo

Essa questão não foi debatida pela ECIBC, mas os dados do NCCN na sua versão mais atual de 2022 mostram recomendação favorável à clipagem axilar.

Efeitos desejáveis da clipagem do linfonodo axilar positivo:

O principal é a diminuição da taxa de falso negativo (FN) do linfonodo sentinela (LS) após realização de Qt neo. Estudos como ACOSOG Z1071 e SENTINA demonstram taxas de FN do LS de, respectivamente, 12,6% e 14,2%. Contudo, ao se realizar a remoção de 3 ou mais LS e ainda o resgate do linfonodo previamente clipado, o resultado é uma diminuição do FN para 1,4% a 6,8%, segundo resultados dos estudos de Caudle et al, 2016 e ACOSOG Z1071. E por isso a diretriz do NCCN recomenda a clipagem.

Contudo se faz necessário estabelecer se o benefício da diminuição do FN resulta em menos recidiva local e diminuição da mortalidade pela doença. Os resultados na literatura são controversos e um importante estudo retrospectivo do Instituto Europeu de Oncologia (IEO), publicado em 2021, com 688 pacientes e seguimento de 10 anos, que só realizou a biópsia do LS não obteve diferença com significância estatística nas recidivas locais axilares e sobrevida ao não realizar a remoção de mais de 3 LS e resgate do clipe.

Efeitos indesejáveis da clipagem do linfonodo axilar positivo:

Existem questões relevantes que devem ser levadas em consideração. Uma delas é relacionada à expertise da marcação pré-operatória diante de rRC. Em apenas 20 a 30% dos casos o clipe é bem visualizado à ultrassonografia, o que torna a marcação pré-operatória orientada por estereotaxia a modalidade imagiológica de escolha. E a topografia axilar não é favorável para esse procedimento, resultando em uma dificuldade técnica.

Além disso, não está consolidado o manejo adequado para os casos nos quais o clipe não pode ser identificado e removido no ato cirúrgico. Proceder ao esvaziamento axilar completo? Radioterapia axilar? Ou

nenhum tratamento adicional necessário?

CONCLUSÃO:

Recomendação favorável a clipagem de mama e desfavorável a clipagem do linfonodo axilar positivo antes da Qt neo.

A clipagem da mama e do linfonodo axilar positivo deve ser procedimento padrão antes da quimioterapia neoadjuvante?

**OPINIÃO DO REVISOR: PARA MAMA SIM.
PARA AXILAR NÃO.**

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

63,2% NÃO | 36,8% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 63,9% SIM | 36,1% NÃO

Gustavo Machado Badan

Doutor em Ciências médicas pela Faculdade da Santa Casa de São Paulo; Coordenador do setor de radiologia mamária da Santa Casa de São Paulo; Médico da equipe de imagiologia mamária do Grupo Fleury Medicina e saúde e do Hospital Santa Catarina Paulista

Rodrigo De Oliveira Seleti

*Médico Assistente do setor de radiologia mamária da Santa Casa de São Paulo
Coordenador médico da equipe de imagiologia mamária do HCOR*

Natane Cellarius

Médica Assistente do setor de radiologia mamária da Santa Casa de São Paulo

Camila Acras

Fellow do setor de radiologia mamária da Santa Casa de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

after NCB/VANCB for surgical therapy planning in patients with breast cancer lesions, 2022.

- Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*; 2007.

- [NCCN]. *National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V2 2022.*

- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel Lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-1461.

- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. Jun; 2013 14(7):609–618.

- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. *ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol*; 2015 Sep.

- Sabrina Kahler-Ribeiro-Fontana, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *European Journal of Surgical Oncology*, 2021

- Kavitha Kanesalingam, et al. Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. *ANZ J Surg*, 2019.

CRIOABLAÇÃO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA INICIAL

Silvio E. Bromberg

Estamos vivenciando uma corrida em direção a uma medicina de precisão na tentativa de dimensionar a medida certa para o tratamento adequado do câncer de mama. A idéia do descalonamento no tratamento do câncer de mama, vem intrinsecamente acontecendo há anos, porém, atualmente devido ao maior refinamento do conhecimento da biologia tumoral, o descalonamento e a “taylorização” do tratamento, vem se tornando cada vez mais factível, certo e obrigatório.

Sendo assim, nesse contexto, entre todas as novidades terapêuticas para o tratamento do câncer de mama, surge o conceito de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

A crioblação é uma técnica minimamente invasiva na qual através de um crioprobe inserido dentro do tumor, realiza se a aplicação de sucessivos ciclos de congelamento e descongelamento do tecido neoplásico, atingindo temperaturas de -40 a -160 °C, que resultam na destruição e na morte celular.

O probe tem sua utilização orientada radiologicamente em tempo real e seu congelamento é decorrente da propriedade do gás argônio ou nitrogênio e o descongelamento, é decorrente da substituição de um desses gases pelo gás hélio que por sua propriedade termodinâmica aquece o sistema.

Durante esse processo de resfriamento e aquecimento, se forma um bola de gelo ao redor do probe, o qual é chamado de “ice ball”, a qual permite uma visibilização radiológica direta e em tempo real, facilitando ao médico controlar a extensão dessa bola de gelo que por sua vez determina a abrangência da área total do tumor que devera ser destruída.

Assim, através desse mecanismo, as células tumorais são destruídas. Essa morte celular pode ocorrer por lesão direta do resfriamento; por alteração de osmolaridade; por apoptose celular e também por lesões vasculares intratumorais e em sua periferia .

Os estudos em mama foram inicialmente realizados em lesões benignas e que por demonstrarem sucesso na ablação, permitiram a migração da técnica para tratar lesões malignas. Nos estudos iniciais , todas

as pacientes eram operadas, em cerca de 30 dias, posteriormente à crioblacção.

Nessa fase inicial, realizou se estudos não randomizados e com pequena casuística e condicionados a realização da cirurgia posterior para se comprovar histopatologicamente a erradicação do tumor. Dessa maneira, com vários pequenos estudos, acumulou se a evidencia da efetividade do tratamento em pacientes com câncer de mama inicial, mostrando uma taxa de sucesso da crioblacção em torno de 85% .

Entre estes, talvez um dos estudos mais importantes foi o ACO-SOG Z 1072, que era um estudo multicêntrico, não randomizado fase 2, que selecionou 86 pacientes com idade média de 62 anos, com tumor mamário primário ≤ 2 cm, com extensão intraductal $\leq 25\%$. Esse estudo tinha como um dos principais objetivos analisar a ablacção tumoral, através de cirurgia realizada em 28 dias após a aplicacção da crioblacção. Confirmaram uma resposta completa da ablacção em 100% dos casos onde o tumor original era ≥ 1 cm. Além disso, mostraram um valor preditivo negativo de cerca de 81% da REMA na análise de doença residual pós crioblacção.

Seguindo o otimismo com esse tipo de tratamento, vários grupos partiram em busca de estudos mais audazes com a crioblacção, ou seja, sem a condição de obrigatoriedade cirúrgica após o tratamento, ou seja, se realizava a pesquisa do linfonodo sentinela e radioterapia conforme a demanda clinica e o posterior seguimento clinico oncológico, , buscando analisar a recorrência local.

Sendo assim, apareceram a experiência do grupo Japones de Kamogawa, que detém a maior experiência no assunto, mas ainda não a publicou; temos o FROST Trial previsto para fechar em 2023 e principalmente o ICE 3 trial , previsto para fechar em 2024, o qual temos a obrigação de mencionar, por apesar de estar em andamento, ter sido o primeiro a publicar seus dados parciais. Esse trial, tem origem em um grupo multicêntrico americano, com desenho de braço único, não randomizado e prospectivo.

Tendo como objetivo a recorrência local, em uma análise preliminar com 36 meses médios de seguimento, observaram somente 18% de complicações leves e 2 % de complicações moderadas e Zero complicações graves . Apresentaram uma recorrência local em somente 4 pacientes ou 2% da casuística, ou seja, são dados muito promissores!

Procurando estarmos alinhados com as novas tendências no tratamento do câncer de mama, estabelecemos uma parceria Einstein – Unifesp, onde eu e Afonso Celso Pinto Nazário orientamos o estudo com a crioblacção conduzido pela Vanessa Monteiro Sanvido. Nosso objetivo é analisar em pacientes com câncer de mama primário inicial e de bom prognóstico , a resposta histopatológica da crioblacção aplicada previa-

mente ao tratamento cirúrgico. Além disso, iremos adquirir nossa própria experiência em coerência com nossa realidade, ou seja, a primeira experiência brasileira, pelo que sabemos, com esse tipo de procedimento.

Portanto, uma vez que já estamos investindo no aprendizado e estudo dessa abordagem minimamente invasiva, é porque realmente acreditamos que a crioablação, pelo custo e facilidade, fará parte de nossa prática clínica em um breve futuro.

Crioablação no tratamento do câncer de mama inicial

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 94,4% NÃO | 5,6% SIM

Silvio E. Bromberg

Fellow em Mastologia no I.N.Tumori - Milano - Itália

Doutorado em Cirurgia- USP

Pós Doutorado em Mastologia - UNIFESP

Co-coordenador do Programa de Pós Graduação em Oncologia Mamaria - H.I.A.Einstein

Cirurgião Mastologista Titular do Centro de Oncologia do H.I.A.Einstein

Cirurgião Mastologista Titular do Depto de Mastologia do Hospital BP - Mirante

TUMORES HER2

INTRODUÇÃO

Marcelo Madeira

O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa e pode expressar, em níveis variados, a proteína HER2.

No passado, as pacientes acometidas por tumores HER2-positivos apresentavam prognóstico reservado. No entanto, com o advento das drogas alvo, há aproximadamente três décadas, o prognóstico deste subtipo neoplásico melhorou bastante.

Este é certamente um dos temas mais interessantes e promissores da oncologia mamária. Recentemente, os resultados do estudo de fase III DESTINY-Breast 04 apresentado em sessão plenária da ASCO-2022 e publicado simultaneamente no *New England Journal of Medicine* acrescentaram novas informações e perspectivas para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo.

Posteriormente, em decisão baseada nestes resultados no DESTINY-Breast 04, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o tratamento com o anticorpo droga-conjugado trastuzumabe deruxtecana nos EUA para pacientes com neoplasia mamária HER2-Low (IH 1+ ou IH 2+ / ISH negativo) irressecável ou metastático que receberam quimioterapia prévia no cenário metastático ou tiveram recorrência da doença dentro de seis meses após a conclusão da quimioterapia adjuvante.

Este e outros assuntos importantes e até polêmicos a respeito dos tumores HER2-positivos foram discutidos na nossa reunião do dia 30 de junho.

Os textos deste manual sumarizam de maneira objetiva as respostas baseadas na literatura atual às perguntas que foram brilhantemente respondidas pelos nossos convidados:

- Pacientes com tumores HER2-Low devem ser tratadas com terapias anti-HER2? (Dr. André Mattar)
- Existe um espaço para a terapia anti-HER2 sem quimioterapia? Sim/Não Pacientes idosas ou sem condições clínicas OU todos os cenários? (Dr. Pedro Exman)
- Deve-se indicar terapia anti-HER2 para tumores pT1a? (Dr. Rodrigo Gonçalves)

- Doença HER2 positiva cT1c cN0 cM0: cirurgia ou neoadjuvância?
(Dr. Carlos Alberto Ruiz)
Há espaço para o uso de TDM1 em câncer de mama HER2-positivo EC I? (Dr. Carlos Henrique dos Anjos)

Boa leitura e um grande abraço a todos!

Marcelo Madeira

Professor Associado da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein; Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo; Mestre e Doutor em Ciências pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina.

PACIENTES COM TUMORES HER2-LOW DEVEM SER TRATADAS COM TERAPIAS ANTI-HER2?

André Mattar e Marina Diógenes

O câncer de mama é uma doença complexa que possui diferenças histológicas e moleculares que levam a diferentes prognósticos e terapias específicas em cada subtipo. A decisão terapêutica tem sido baseada nos subtipos moleculares com base nas alterações genéticas que estimulam a proliferação celular e que foram traduzidos pela imuno-histoquímica. Entre esses marcadores moleculares estão os receptores hormonais (RH), como os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP), que são proteínas nucleares que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares no epitélio mamário. Outro marcador muito importante é o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), determinado pela superexpressão ou amplificação do gene ERB-B2 (receptor tyrosine kinase 2), encontrado em 25 a 30% dos cânceres de mama. O Ki-67 é uma proteína nuclear que é expressa nas células nas fases G1, S e G2, com pico na mitose, e está ausente quando a célula está em repouso (G0). Tem sido sugerido que a expressão elevada da proteína Ki-67 está associada a um pior prognóstico.

De acordo com os diferentes fenótipos obtidos, o carcinoma de mama é classificado em subtipos como luminal A, luminal B, HER-2+ e triplo negativo.

O luminal A está associado a um melhor prognóstico e, pelo fato de os tumores apresentarem RE+, estes possuem boa resposta terapêutica com antiestrogênico. O subtipo luminal B tem maior índice de proliferação celular, o que leva a um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A. Ele também está associado ao maior risco de recorrência e à menor sobrevida livre da doença, mostrando beneficiar-se mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos. Pacientes que apresentam o subtipo triplo negativo normalmente são mais jovens e possuem o pior prognóstico em comparação aos demais e não se beneficiam do uso do trastuzumabe nem de terapias hormonais.

HER2+, com ou sem expressão dos receptores hormonais, possuem prognóstico mais reservado e estão mais propensos à recorrência local ou sistêmica. Alguns anticorpos monoclonais foram desenvolvidos para bloquear o HER2, como trastuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado) e pertuzumabe, e seu uso se tornou padrão tanto na neoadjuvância quanto na doença metastática.

Os anticorpos monoclonais droga-conjugada (ADCs) são uma classe terapêutica em franca expansão no tratamento dos tumores sólidos (mama, pulmão, bexiga, etc.). A molécula é composta por um anticorpo monoclonal, um linker e uma droga citotóxica (como exemplo um quimioterápico). O conceito dos ADCs é bastante antigo e data do início de 1900, quando um famoso pesquisador chamado Paul Ehrlich, pela primeira vez, cunhou o termo “bala mágica”, ou seja, um fármaco que pudesse afetar apenas as células doentes (células tumorais), poupando as células saudáveis de nossos corpos. Avanços nas áreas de farmacologia, química e bioquímica ao longo do século propiciaram o desenvolvimento dos atuais ADCs.

Em câncer de mama, os ADCs são compostos por um anticorpo monoclonal, o qual é especificamente desenhado para se conectar a um receptor usualmente e amplamente expresso nas células tumorais (como exemplo podemos pensar no receptor HER2 em células tumorais de câncer de mama, subtipo HER hiperexpresso); um quimioterápico bastante potente; e um linker, que funciona como uma âncora de conexão entre o quimioterápico e o anticorpo. Enquanto o linker permanece intacto, o quimioterápico não é liberado e portanto não tem sua ação iniciada. Esse linker deve ser estável enquanto estiver na circulação sanguínea, evitando assim os efeitos colaterais do quimioterápico, e deve ser rompido uma vez que o ADC é internalizado pela célula tumoral. Como o anticorpo é especificamente desenhado para um receptor expresso na célula tumoral, é esperado que ele se ligue à célula neoplásica e seja internalizado por ela. Uma vez dentro da célula tumoral, o linker é quebrado e o quimioterápico passa a agir. O racional de funcionamento dessa classe farmacológica, que nos remete à famosa história do Cavalo de Troia, foi inicialmente imaginado por Paul Ehrlich há mais de um século e hoje é realidade no tratamento de muitos tumores sólidos.

O primeiro ADC aprovado para câncer de mama foi o T-DM1, que é um medicamento que resulta da associação de trastuzumabe, um anticorpo contra a proteína HER2, com a emtansina (DM1), uma droga que inibe uma proteína essencial para a multiplicação das células nesse subtipo de tumor. Esse conjugado limita a liberação da DM1 (agente citotóxico)

para o resto do corpo, aumentando e direcionando a ação da mesma para as células-alvo. Essa seletividade é um grande diferencial do mecanismo de ação desse medicamento, pois permite que ele seja mais eficaz e muito menos tóxico do que a quimioterapia tradicional pois poupa os tecidos saudáveis. Atualmente o T-DM1 é indicado na adjuvância, pois diminui em 50% a chance de recidiva para aquelas pacientes que receberam neo-adjuvância e não atingiram resposta completa (Estudo KATHERINE) – Figura 1.

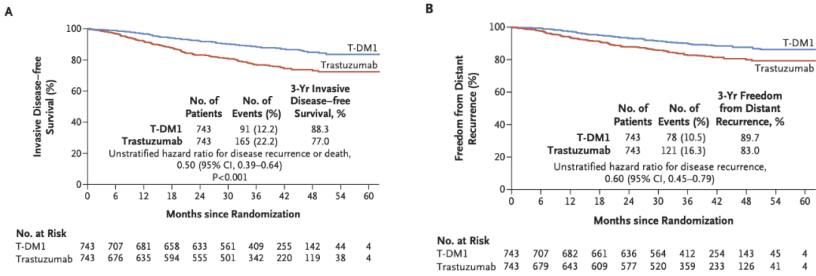
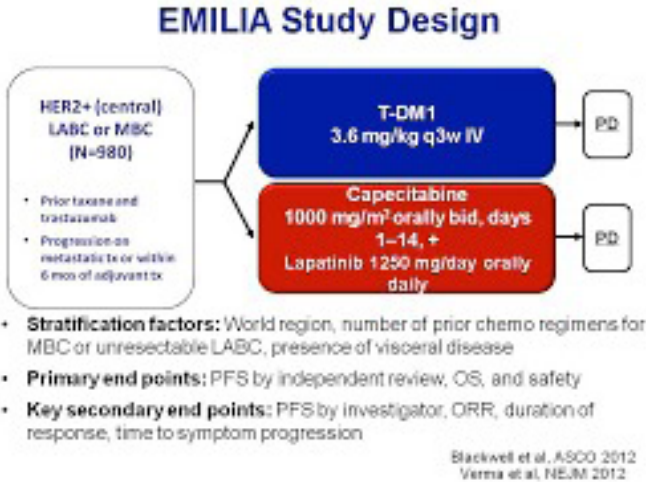


Figura 1: resultados do estudo KATHERINE

Na doença metastática o T-DM1 é a droga de escolha para a segunda linha de tratamento baseado no estudo Emilia que comparou na segunda linha de tratamento o uso de T-DM1 versus uso de capecitabina e lapatinibe (Figuras 2 e 3)



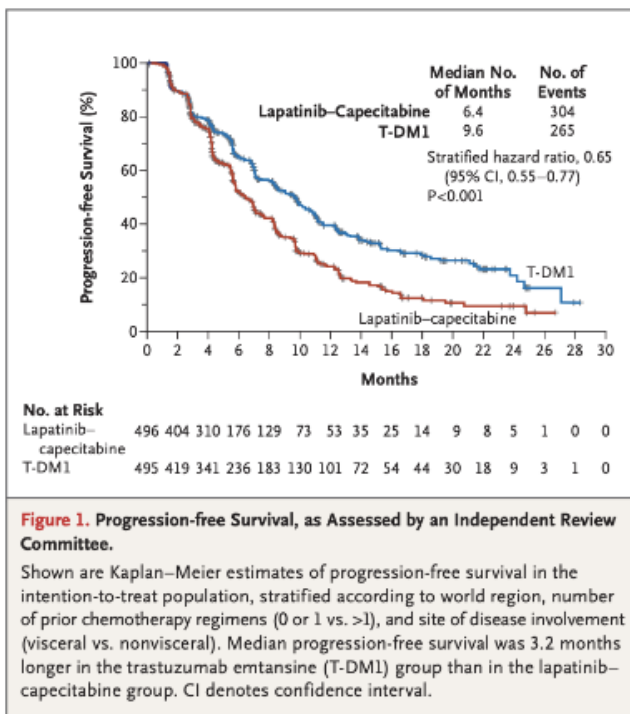


Figura 3: Resultados do estudo EMILIA.

Um ADC mais recente se mostrou promissor no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. O Trastuzumabe deruxtecan (DS-8201a) é um ADC de última geração que possui vários recursos inovadores; uma nova carga útil altamente potente com uma alta proporção de droga para anticorpo, boa homogeneidade, um ligante clivável seletivo para tumor, carga útil de ligante estável em circulação e um agente citotóxico sistêmico de meia-vida curta in vivo.

Com relação aos seus perfis pré-clínicos, o Deruxtecan pode fornecer uma terapia valiosa com um grande potencial contra cânceres que expressam HER2 em ambientes clínicos. Em um estudo de fase I, o DS-8201a mostrou perfis de segurança aceitáveis com eficácia terapêutica potencial.

No estudo de fase 2 (DESTINY-1-Breast 01), de duas partes, aberto, de grupo único, multicêntrico, foi avaliado o trastuzumabe deruxtecan em adultos com câncer de mama metastático HER2-positivo documentado patologicamente que haviam recebido tratamento prévio com tras-

tuzumabe emtansina. Na primeira parte do estudo, foram avaliadas três doses diferentes de trastuzumabe deruxtecan para estabelecer uma dose recomendada; na segunda parte, foram avaliadas a eficácia e a segurança da dose recomendada 5,4 mg/Kg a cada 21 dias (Figura 4).

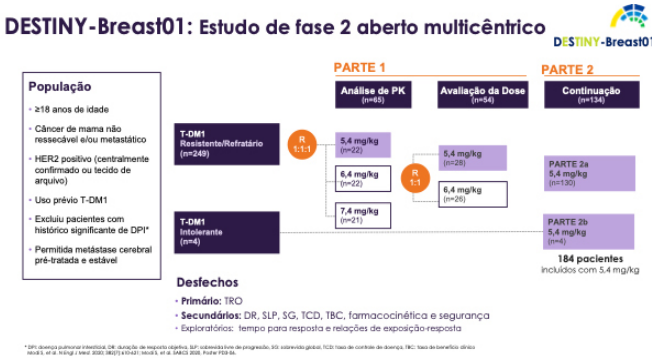


Figura 4: Desenho do estudo DESTINY-Breast 01.

O trastuzumabe deruxtecan (dose de 5,4 mg/Kg a cada 21 dias) teve atividade antitumoral durável em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que se submeteram a um extenso tratamento anterior, com uma taxa de resposta global confirmada de 60,9%, uma mediana duração da sobrevida livre de progressão de 16,4 meses e uma duração mediana da resposta de 14,8 meses. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos principais, incluindo pacientes que haviam recebido terapia anterior com pertuzumabe (Figura 5). Esses resultados validam observações anteriores de um estudo de fase 1 (DS8201-A-1101), que mostrou uma resposta de 59,5% (IC de 95%, 49,7 a 68,7) em uma população de pacientes semelhantes.

Duração da Resposta (Análise de 8 de Junho de 2020)

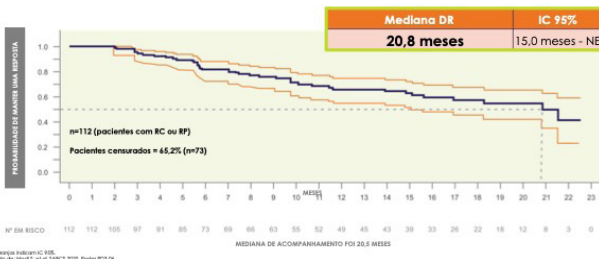


Figura 5: Resultados do estudo DESTINY-Breast 01.

O Trastuzumabe-deruxtecan foi comparado ao T-DM1 no estudo DESTINY-Breast03. O estudo é ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto e randomizado que tem como objetivo comparar a atividade antitumoral, bem como a segurança e eficácia do trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) versus trastuzumabe emtansina (T-DM1) em indivíduos com câncer de mama HER2+ irrissecável e/ou metastático previamente tratados com trastuzumabe e taxano. Os 524 pacientes selecionados foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 nos braços: Experimental – T-DXd e Comparador Ativo – T-DM1. O estudo foi iniciado em 9 de agosto de 2018 e teve data de corte primária (DCO) em 21 de maio de 2021. Foram avaliados os resultados da análise de segurança pré-especificada de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE); os desfechos incluíam tempo até o evento, duração do evento e resolução do mesmo (Figura 7).

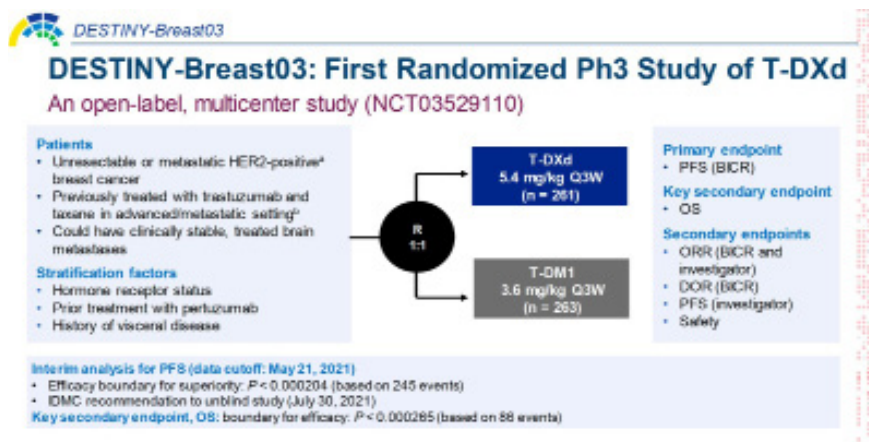


Figura 7: Desenho do estudo DESTINY-Breast03.

Na data de corte, 116 (45,1%) vs. 39 (14,9%) pacientes permaneceram em tratamento nos braços T-DXd vs. T-DM1. A duração mediana do tratamento foi de 16,1 meses (intervalo 0,7 – 33,0) para T-DXd vs. 6,9 meses (intervalo 0,7 – 28,5) para T-DM1. Na análise primária dos resultados obtidos até a data de corte, T-DXd mostrou superioridade sobre o T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+, com uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão por revisão geral (HR 0,284; IC95% 0,217 – 0,373; $P < 0,001$). Figura 8

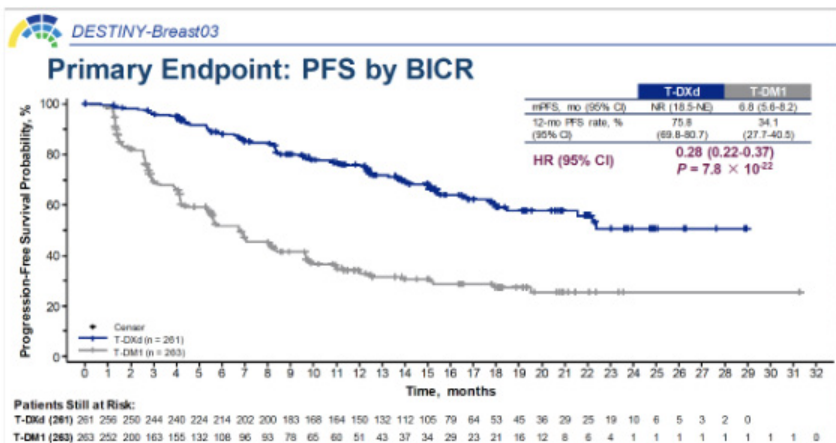


Figura 8: Resultados do estudo DESTINY-Breast03.

Nos cânceres de mama tradicionalmente classificados como HER2-negativo, há um espectro de expressão de HER2. Além de tumores sem coloração detectável para HER2 (isto é, nula para imuno-histoquímica [IHQ]), a categoria abrange cânceres negativos para IHQ 2+/hibridização in situ (ISH) e IHQ 1+ (definidos coletivamente neste estudo como HER2-baixo), bem como cânceres que possuem pouca coloração HER2, mas detectável, isto é, fraca ou quase não perceptível e coloração incompleta de membrana observada em 10% ou menos células tumorais. Estes últimos cânceres estão incluídos na categoria IHQ 0 de acordo com as diretrizes da American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP), e neste estudo são denominados HER2 IHQ >0 <1+.

Até recentemente pacientes com câncer de mama HER2-baixo ou HER2 IHQ >0 <1+ avançado ou metastático seguiam o mesmo paradigma de tratamento que paciente com câncer de mama HER2-negativo. Naquelas com presença de receptores hormonais e que progrediam com terapia endócrina com ou sem terapias direcionadas à quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, fosfoinositida 3-quinase (PI3-K) e alvo mamário da rapamicina (mTOR) recebiam usualmente quimioterapia com agente único, uma vez que as terapias atualmente disponíveis anti-HER2 não demonstravam benefício clínico nestes participantes.

Em estudos clínicos, em uma população heterogênea com câncer de mama, o tratamento com padrão de tratamento com

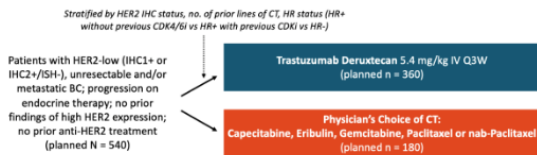
quimioterapia de agente único leva a taxas de resposta de 10% a 30%, uma sobrevida mediana livre de progressão (SLP) de 4-6 meses e uma sobrevida global (SG) mediana de 15-25 meses. A quimioterapia também está associada a eventos adversos (EAs) significativos, incluindo toxicidades hematológicas, náusea, vômito, alopecia e reações cutâneas. Portanto, há uma necessidade de tratamentos com melhor perfil risco/benefício nesta população de participantes da pesquisa.

No estudo clínico de fase I/II DESTINY-Breast04 (NCT02564900), trastuzumabe -deruxtecano demonstrou atividade antitumoral promissora com uma taxa de resposta objetiva de 37% em participantes da pesquisa de HER-2 baixo, com a maior parte dos participantes da pesquisa apresentando redução tumoral com resposta duradoura. Além disso, 11 participantes da pesquisa neste estudo cuja expressão de HER2 foi localmente relatada (resultados de um ensaio local de HER2) como IHQ 1+, 2+ ou 3+, porém foram categorizados por um laboratório central como HER2 IHQ 0 de acordo com as diretrizes da ASCO/CAP de 2018. Destes 11 participantes da pesquisa, 5 (45,5%) apresentaram uma resposta tumoral.

Tendo isso em vista, o estudo DESTINY-Breast04, um estudo global de fase 3, randomizado e aberto que incluiu aproximadamente 540 pacientes em vários locais da Ásia, Europa e América do Norte, teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de trastuzumabe deruxtecana (5,4 mg/kg) em pacientes com câncer de mama irressecável e/ou metastático RH positivo (n=480) ou RH negativo (n=60) com baixa expressão de HER2 que foram previamente tratados com uma ou duas linhas de quimioterapia. Os participantes do estudo foram randomizados 2:1 para receber trastuzumabe deruxtecana ou quimioterapia a escolha do médico (capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab- paclitaxel). Figura 9.

DESTINY-Breast04: T-DXd vs Chemotherapy in Unresectable HER2-Low Breast Cancer

- Randomized, open-label, active-controlled phase III trial



- Primary endpoint: PFS (RECIST v 1.1 by BICR)
- Secondary endpoints: OS, PFS (investigator assessment), ORR, DoR

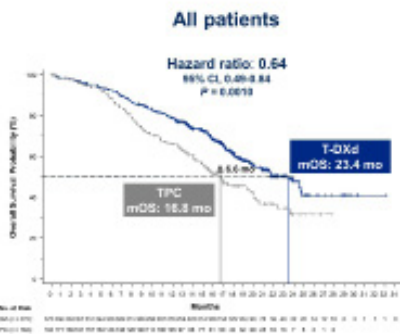
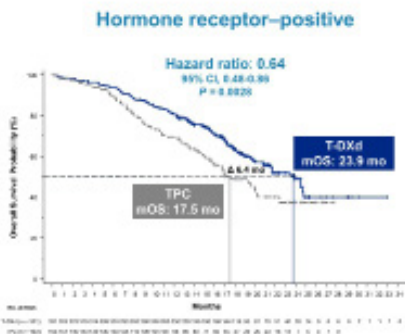
Figura 9: Desenho do estudo DESTINY-Breast04.

O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que expressavam HR positivo baseado na revisão central independente e cega (BICR). Os principais desfechos secundários analisados foram SLP baseada em BICR em todos os pacientes randomizados (doença RH positiva e RH negativa), além de sobrevida global (SG) em pacientes com doença RH positiva e em todos os pacientes incluídos que foram randomizados (doença RH positiva e RH negativa). Outros desfechos secundários foram avaliados, e são eles: SLP com base na avaliação do investigador; taxa de resposta objetiva com base em BIRC e na avaliação do investigador, além de segurança e duração de resposta baseada em BIRC.

Os dados preliminares do estudo demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativas na SLP e na SG nestes pacientes em comparação com quimioterapia a escolha do médico, que é o padrão atual de tratamento (Figura 10 e 11).

DESTINY-Breast04

OS in HR+ and All Patients



HR, hormone receptor; mOS, median overall survival (mo); OS, overall survival; CI, confidence interval; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

2022 ASCO ANNUAL MEETING #A5022227

PRESENTED BY Sharna Ethier, MD

Content of this presentation is the property of the author. Reprinted by ASCO. Reprinted for review.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY CONQUERS CANCER

Figura 10: Intervalo livre de doença no estudo DESTINY-Breast04.

Figura 11: Sobrevida global no estudo DESTINY-Breast04.

Na coorte de receptores hormonais positivos, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 10,1 meses no grupo trastuzumabe deruxtecano e 5,4 meses no grupo de escolha do mé-

dico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,51; $P < 0,001$), e a sobrevida global foi de 23,9 meses e 17,5 meses, respectivamente (razão de risco para morte, 0,64; $P = 0,003$). Entre todos os pacientes, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,9 meses no grupo trastuzumabe deruxtecano e 5,1 meses no grupo de escolha do médico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,50; $P < 0,001$), e a sobrevida global foi de 23,4 meses e 16,8 meses, respectivamente (taxa de risco para óbito, 0,64; $P = 0,001$). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 52,6% dos pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecano e 67,4% daqueles que receberam quimioterapia de escolha do médico. Doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada a drogas julgada ocorreu em 12,1% dos pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecano; 0,8% tiveram eventos de grau 5.

Vale destacar que, devido ao valor científico dos dados, o Food and Drug Administration (FDA) concedeu a designação de terapia inovadora (Breakthrough Therapy Designation) ao trastuzumabe deruxtecana. Esta designação foi projetada para acelerar o desenvolvimento e a revisão regulatória de novos medicamentos em potencial que se destinam a tratar uma condição grave e atender a uma necessidade médica significativa não atendida.

O T-DXd está ainda sendo avaliado em outro estudo de fase 3, onde será comparado à quimioterapia de escolha do investigador como agente único para determinar se T-DXd pode melhorar os resultados em participantes da pesquisa com câncer de mama HER2-baixo (IHQ 2+/ISH-e IHQ 1+), participantes da pesquisa com câncer de mama HR+ cuja doença progrediu em no mínimo 2 linhas anteriores de terapia endócrina no contexto metastático ($N = 700$) e sem uso de quimioterapia no cenário de doença avançada (Destiny Breast 06). Além da população primária de participantes da pesquisa HER2-baixo em estudo, o estudo também randomizará aproximadamente 150 participantes da pesquisa com expressão de HER2 IHQ $> 0 < 1+$.

Portanto neste momento pacientes com tumores HER2-Low devem SIM ser tratadas com terapias anti-HER2.

Pacientes com tumores HER2-Low devem ser tratadas com terapias anti-HER2?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

72,7% SIM / 27,3% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 81,3 % SIM | 18,8% NÃO

André Mattar

*Mastologista; Doutor em ciências pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP
Tesoureiro da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo 2020-
2022; Diretor do Núcleo de Oncologia Clínica do Hospital Pérola Byington*

Marina Diógenes

*Mastologista; Médica assistente do Hospital Pérola Byington; Médica assisten-
te do serviço de mastologia do Hospital Estadual Vila Alpina.*

BIBLIOGRAFIA:

- Cortés, J., et al., Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 386(12): p. 1143-1154.
- Diéras, V., et al., Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(6): p. 732-742.
- Modi, S., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol*, 2021. 17(26): p. 3415-3423.
- Modi, S., et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2022. 387(1): p. 9-20.
- Modi, S., et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382(7): p. 610-621.
- Verma, S., et al., Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(19): p. 1783-1791.
- von Minckwitz, G., et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018. 380(7): p. 617-628.

EXISTE ESPAÇO PARA A TERAPIA ANTI-HER2 SEM QUIMIOTERAPIA? EM PACIENTES COM PERFORMANCE LIMITADA? EM PACIENTES IDOSAS? TODOS OS CENÁRIOS?

Pedro Exman

Amplificação ou superexpressão de HER2 ocorre em aproximadamente 20% dos tumores de mama iniciais e historicamente tem sido associado a um pior prognóstico. No entanto, a introdução de agentes anti-HER2 alterou o paradigma de tratamento desta doença nas últimas 2 décadas, modificando a história natural da doença com ganhos em sobrevida sem precedentes.

A associação dos anticorpos anti-HER2 com quimioterapia citotóxica também tem sido associada a toxicidades relevantes, especialmente a cardiotoxicidade que ocorre principalmente quando o bloqueio HER2 é associado ao uso de antraciclinas. Neste contexto, estratégias para descalonamento do tratamento têm sido cada vez mais frequentes, sendo o APT trial o estudo pivotal que demonstrou com sucesso a estratégia de omissão de antraciclinas em doenças iniciais de menor risco. Frente a tal sucesso, surge a dúvida se é possível excluir por completo a quimioterapia citotóxica na doença HER2 inicial.

REVISÃO DE LITERATURA

NEOADJUVÂNCIA

O estudo NEOSPHERE é um dos principais estudos que avaliou o uso do duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe na neoadjuvância. Este estudo fase 2 randomizado avaliou 4 esquemas de tratamento neoadjuvante: Taxano + trastuzumabe (TH), taxano + trastuzumabe + pertuzumabe (THP), taxano + pertuzumabe (TP) e trastuzumabe + pertuzumabe sem quimioterapia (HP). O desfecho primário era taxa de resposta patológica completa (pCR) e após a cirurgia todas as pacientes eram submetidas ao tratamento com antraciclina. A avaliação de pCR demonstrou que a dupla terapia anti-HER2 combinada com taxano evidenciou maior benefício com pCR de 46%. O braço que avaliou trastuzumabe

+ pertuzumabe sem quimioterapia apresentou a menor pCR de apenas 17%. Apesar de não ter poder para comparação de desfechos a longo prazo entre os braços, após 5 anos de seguimento, pacientes no braço HP apresentaram uma sobrevida livre de doença numericamente menor quando comparadas aos braços com quimioterapia associada.

O estudo PAMELA é o maior estudo que avaliou a estratégia de omissão total de quimioterapia no tratamento neoadjuvante da doença HER2+. Este estudo unicêntrico de fase 2 com braço único incluiu 151 pacientes que receberam trastuzumabe + lapatinibe (e caso fossem RH+, hormonioterapia também era associada). Após 18 semanas de tratamento, a taxa de pCR na população geral foi de 30%. De maneira interessante, pacientes com RH + apresentaram menor taxa de pCR quando comparados com pacientes RH -, 18% e 43%, respectivamente.

Neste contexto, diversos estudos foram realizados avaliando a omissão total de quimioterapia, mas exclusivamente nas populações RH+ e RH-.

Os estudos TBCRC 006, TBCRC 023 e PerELISA avaliaram estratégias similares de duplo bloqueio HER2 associado a hormonioterapia neoadjuvante com desfecho primário sendo taxa de pCR. O TBCRC 006 e o TBCRC 023 avaliaram a associação de trastuzumabe + lapatinibe associado ao letrozol por 12 e 24 semanas, e apresentaram taxas de pCR de 27% e 28%, respectivamente. Já o PerELISA avaliou o uso de trastuzumabe com pertuzumabe e letrozol, demonstrando pCR de 21%.

O NA-PHER2 trial avaliou na neoadjuvância a combinação de fulvestranto com o inibidor de ciclina palbociclibe e duplo bloqueio HER2 com HP. O estudo, apesar de um “n” pequeno, demonstrou uma importante diminuição do ki67 após 2 semanas de tratamento, com uma alta taxa de resposta clínica de 97% e uma taxa de pCR de 27%. Mais estudos que avaliam bloqueio HER2 e inibidores de ciclinas são necessários.

Recentemente publicado, o WSG-ADAPT HER2+/HR- é um estudo de fase 2 que comparou o uso de THP versus HP isolado em pacientes com tumores HER2 puros. Os resultados demonstraram um tratamento altamente eficaz quando se combina duplo-bloqueio HP com taxano com taxa de pCR de 90%, ao passo que as pacientes que receberam duplo-bloqueio isolado apresentaram pCR de 35%.

A tabela 1 mostra os principais estudos e resultados da estratégia de omissão de quimioterapia no tratamento neoadjuvante das doença HER2+

Estudo	Bloqueio HER2	Status hormonal	pCR (%)
NeoSPHERE	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ e RH-	17%
PAMELA	Trastuzumabe + lapatinibe	RH + RH- (HT se RH+)	30%
TBCRC 006	Trastuzumabe + lapatinibe 12 semanas	RH+ (letrozol)	27%
TBCRC 023	Trastuzumabe + lapatinibe 24 semanas	RH+ (letrozol)	28%
PerELISA	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ (letrozol)	21%
NA-PHER2	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ (fulvestranto + palbociclib)	27%
WSG ADAPT	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH-	35%

Tabela 1. Estudos de neoadjuvância.

ADJUVÂNCIA

O tratamento adjuvante tem se consolidado após a publicação do seguimento de 7 anos do APT trial com resultados extraordinários e uma toxicidade muito bem tolerada. Portanto em pacientes com tumores de 2cm, 12 semanas de paclitaxel e trastuzumabe tornou-se o tratamento padrão, mesmo em pacientes idosos, com performance reduzido e com tumores muito pequenos. Conseqüentemente, as evidências para a omissão total de quimioterapia no contexto adjuvante são muito escassas.

O estudo RESPECT abordou de forma muito interessante a omissão de quimioterapia no tratamento HER2 em pacientes idosos com seu desenho de não inferioridade. Este estudo avaliou a não inferioridade de trastuzumabe + quimioterapia versus trastuzumabe isolado em pacientes acima de 70 anos com doenças com EC I-III. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença (DFS) e desfechos secundários consistiam em sobrevida global (OS) e sobrevida livre de recorrência (RFS). Após seguimento médio de 4 anos, o estudo foi negativo para não inferioridade para DFS e RFS. A taxa de OS foi numericamente igual para os dois braços. Toxicidade e qualidade de vida foram superiores no braço do trastuzumabe isolado.

DISCUSSÃO

O tratamento neoadjuvante é considerado a principal estratégia na doença HER2 + acima de 2,0cm. Os dados atuais confirmam que o tratamento combinado de duplo bloqueio HER2 com quimioterapia apresenta

os melhores resultados. A omissão total de quimioterapia apresentaram taxas de pCR e desfechos a longo prazo inferiores à combinação com quimioterapia. De forma intrigante, resultados diferentes foram observados quando a estratégia de omissão total de quimioterapia foi utilizada em tumores HER2 puros e HER2 híbridos, assim como resultados diferentes quando avaliados o subtipos intrínsecos por PAM-50, e provavelmente a identificação de biomarcadores poderá evidenciar o subgrupo de pacientes em que a estratégia de descalonamento de tratamento citotóxico pode ser uma opção com eficácia similar a combinação com quimioterapia.

Já no tratamento adjuvante, os dados são mais escassos e o uso de anti-HER2 isolado mostrou-se não-inferior a esquemas com quimioterapia, apesar do melhor perfil de toxicidade. Soma-se a isso os resultados do esquema TH que demonstrou excelentes desfechos de sobrevida a longo prazo e tolerância.

CONCLUSÃO:

Existe espaço para a terapia anti-HER2 sem quimioterapia?

Todos os cenários?

Não – Tanto na adjuvância quanto na neoadjuvância, a combinação foi superior em pCR e em desfechos a longo prazo. Atenção para novas combinações em RE+/HER2+

Pacientes idosas?

Não – Pacientes foram contempladas nos estudos de combinação e o RESPECT trial foi negativo para não inferioridade

Performance limitado?

Não – TH com ótimo perfil de toxicidade e ótima tolerância mesmo em pacientes mais debilitadas. A exceção são pacientes idosas com performance muito limitado, cuja quimioterapia é totalmente contra-indicada e que o RESPECT mostrou um pequeno números de eventos/recidivas.

**Existe espaço para a terapia anti-HER2 sem quimioterapia?
Em pacientes com performance limitada? Em pacientes
idosas? Todos os cenários?**

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

72,7% NÃO / 23,3% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 68,8% SIM | 31,3% NÃO

BIBLIOGRAFIA:

- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
- Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):545-554.
- Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel [published correction appears in *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):355]. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2768-2772.
- Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(4):233-250.
- Sawaki M, Taira N, Uemura Y, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3743-3752

DEVE-SE INDICAR TERAPIA ANTI-HER2 PARA TUMORES PT1A?

Thais Perez Vazquez e Rodrigo Gonçalves

INTRODUÇÃO

A superexpressão da proteína HER2, um receptor de tirosina quinase transmembrana (HER 2) que está relacionado ao crescimento, diferenciação e sobrevivência celular, ocorre em cerca de 15 a 25% dos cânceres de mama e está associada a um pior prognóstico da doença. O tratamento do câncer de mama HER2 positivo foi revolucionado com o advento da terapia-alvo anti-HER2 (trastuzumabe). Em 2005, os dados do estudo HERA (Herceptin Adjuvant) ratificaram o benefício do uso do trastuzumabe na sobrevida global e sobrevida livre de doença no cenário adjuvante. Desde então, diversos estudos foram realizados na tentativa de determinar a população HER2 positivo ideal ao uso dessa terapia, tendo em vista que o prognóstico da doença difere conforme o estadiamento e que a terapia antineoplásica pode apresentar efeitos tóxicos limitantes, além de possuir custo econômico elevado.

REVISÃO DA LITERATURA

É conhecido que a superexpressão do gene HER 2 nos tumores de mama está associada a um pior prognóstico quando existe comprometimento de linfonodos regionais, entretanto os resultados são conflitantes na doença com linfonodo negativo.

Em 2008, no Journal of Clinical Oncology foi publicado um estudo que avaliou o impacto prognóstico da doença HER2 positiva em 2.026 casos de câncer de mama com linfonodo negativo. Nessa coorte apenas 326 pacientes possuíam tumores menores que um centímetro (T1a ou T1b). O resultado obtido não foi suficientemente capaz de prever o impacto prognóstico da superexpressão de HER2 em tumores menores ou iguais a 1 centímetro, particularmente dentre os subgrupos receptores hormonais positivos com linfonodo negativo.

Untch et al realizaram análise de subgrupos das pacientes do estudo HERA para estimar a magnitude dos efeitos do trastuzumabe nas diferentes populações compreendidas nessa coorte, sendo que apenas

60 pacientes em 3.401 apresentavam doença no estágio T1a ou T1b. Os pesquisadores não identificaram um subgrupo para o qual o potencial benefício da terapia-alvo fosse pequeno o suficiente para iniciar a indicação desse tratamento. E, por se tratar de um estudo de curto período com apenas 2 anos de seguimento, as análises foram limitadas para avaliar a ocorrência de recidiva no contexto do câncer de mama inicial.

Em 2009, Gonzalez-Angulo et al publicaram uma série de casos do hospital MD Anderson. Nesse estudo, foram identificados pacientes com tumores menores que 1cm, sendo 98 HER2 positivos e 867 HER2 negativos. Ficou demonstrado que mesmo nesse subgrupo de pacientes com excelente prognóstico, aqueles com doença HER2 positivo apresentaram pior sobrevida livre de doença e seriam potenciais candidatos para terapia anti-HER2.

Uma análise de subgrupo do estudo BCIRG 006, publicado em 2011, identificou 148 pacientes com tumores menores que 1cm e demonstrou que o subgrupo que recebeu quimioterapia associada com trastuzumabe (AC-TH) apresentou benefício de sobrevida livre de doença com um HR de 0.36 (95%CI 0.14-0.93, p=0.034) e sobrevida livre de doença em 5 anos de 86% (Tabela 1). Essa análise não conseguiu demonstrar benefício do ponto de vista de sobrevida global.

Size < 1 cm					
	# patients	# DFS Events	HR (95% C.I.)	p value	5-year DFS (%)
AC→T	58	16	1 (ref)		72
AC→TH	46	6	0.36 (0.14-0.93)	0.034	86
TCH	44	6	0.45 (0.17-1.16)	0.096	86

Tabela 1. Análise de subgrupo do estudo BCIRG006 mostrando a sobrevida livre de doença em pacientes com tumores menores que 1cm de acordo com o tratamento recebido.

O estudo APT foi desenhado especificamente para avaliar o uso de trastuzumabe em pacientes com tumores HER2 positivos, menores que 3cm. Dos 406 pacientes incluídos nesse estudo, 68 apresentavam tumores classificados como T1a. Nessa análise, ficou demonstrado que pacientes com doença HER2 positivo e com receptores hormonais (HR) negativos tiveram pior prognóstico quando comparadas com aquelas com receptores hormonais positivos. Apesar de não significativo estatisticamente, esse dado levanta a hipótese de haver um benefício de uso de trastuzumabe em pacientes HR- HER2 positivos.

No último congresso Europeu de Oncologia, ESMO Breast Cancer 295

Congress 2021, foram apresentados dados de estudo realizado em província canadense que incluiu 91 mulheres com câncer de mama T1a/bN0 HER2 positivo que foram randomizadas a receber trastuzumabe adjuvante ou quimioterapia padrão. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 94,8% no grupo intervenção versus 82,7% no grupo controle ($p=0,22$). Já a sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos foi de 97,4% no grupo intervenção versus 94,2% no controle ($p=0,29$). Quanto à sobrevida global em 5 anos, o resultado foi estatisticamente favorável ao uso de trastuzumabe em tumores iniciais (100% grupo intervenção versus 90,4% no controle ($p=0,038$)). Apesar de estudo pequeno, os resultados gerais são representativos e favoráveis ao uso de terapia-alvo em tumores menores que um centímetro.

Na metanálise publicada no Lancet Oncology em 2021, na qual foram incluídos mais de 13 mil pacientes com câncer de mama HER2 positivo estágio inicial, o benefício do uso do trastuzumabe é inequívoco. A adição de terapia anti-HER 2 à quimioterapia padrão para câncer de mama reduz a recorrência e mortalidade por câncer de mama em um terço dos casos, com reduções proporcionais independentemente das características do paciente e do tumor (figura 1), esse benefício estando presente inclusive em pacientes com tumores T1a e T1b, com hazard ratio de 0.61 (95%CI 0.38-0.99)(9).

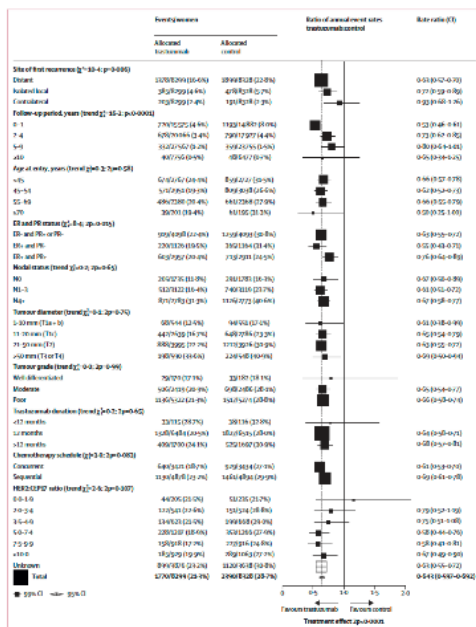
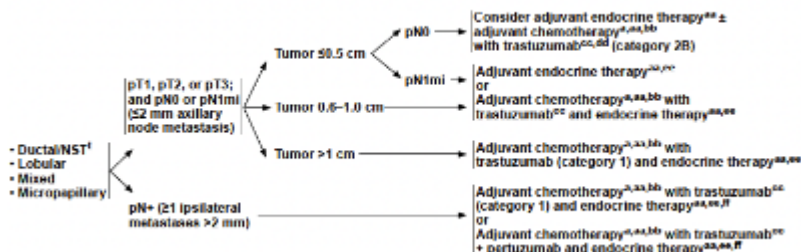


Figura 1: Análises de subgrupo do efeito do trastuzumabe

Apesar de estudos mais recentes tenderem a identificar o benefício ao uso de terapia-alvo em pacientes com câncer de mama HER 2 positivo menores que um centímetro, a última versão de 2022 do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), permanece não recomendando de maneira rotineira o uso dessa terapia em pacientes com linfonodo negativo (figura 2). Tal decisão baseia-se na incerteza de prognóstico desse perfil de doença, já que essa população está pouco representada nos ensaios clínicos randomizados. Se optado pelo uso da terapia com trastuzumabe nesta coorte de pacientes, deve-se ponderar as toxicidades conhecidas da medicação e os benefícios incertos e absolutos que podem existir.

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR POSITIVE - HER2 POSITIVE DISEASE^{d,4,7}



SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR NEGATIVE - HER2 POSITIVE DISEASE^{d,4,7}

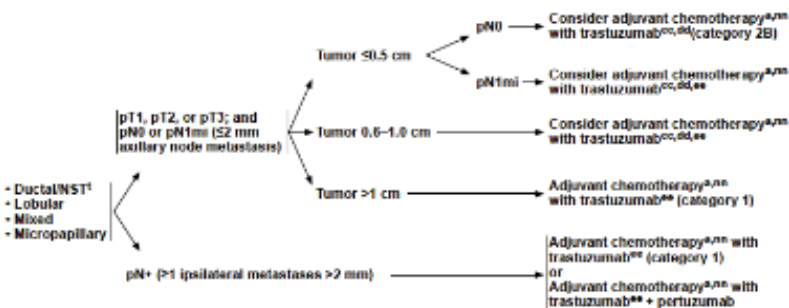


Figura 2: Recomendação do NCCN versão 4-2022

CONCLUSÃO

A terapia anti-HER2 não deve ser indicada para tumores menores que 1 cm no cenário adjuvante, mas deve ser considerada em pacientes jovens e em tumores receptor-hormonal negativo.

Deve-se indicar terapia anti-HER2 para tumores pT1a?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

72,7% NÃO / 27,3% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 59,4% NÃO | 40,6% SIM

Thais Perez Vazquez

Mastologista voluntária no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo); Mestranda no programa de pós-graduação da FMUSP; Mestranda no programa de pós-graduação da FMUSP

Rodrigo Gonçalves

Mastologista do ICESP; Mestre em pesquisa clínica pela Washington University in St. Louis; Mestre em Saúde Pública em Harvard; Doutor em Ciências da Saúde pela UNICAMP

BIBLIOGRAFIA:

- Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy. Vol. 4, Nature Reviews Cancer. 2004.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Sci M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer [Internet]. Vol. 353, n engl j med. 2005. Available from: www.nejm.org
- Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35).
- Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Annals of Oncology. 2008;19(6).
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(34).
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>

- Tolaney SM, Barry WT, Guo H, Dillon D, Dang CT, Yardley DA, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl).
- Hendry J, Ali S, Ahmed O, Chalchal H, El-Gayed A, Haider K, et al. 59P Outcomes of women HER2 positive T1a/bN0M0 breast cancer treated with adjuvant trastuzumab: A retrospective population-based cohort study. *Annals of Oncology*. 2021;32.
- Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills R, Liu Z, Peto R, et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Breast Cancer version 4-2022. NCCN. 2022;

TUMORES HER2 +, ESTADIAMENTO CLÍNICO T1CN0, QUAL A MELHOR FORMA DE INICIAR O TRATAMENTO? CIRURGIA OU NEOADJUVÂNCIA?

Carlos Alberro Ruiz e Mila Meneguelli Miranda

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama inicial, tem sido tradicionalmente definido levando-se em conta critérios como tamanho do tumor, status axilar e subtipo histológico e molecular.

Em cerca de 20% dos carcinomas invasivos da mama é notada a amplificação do gene HER2 e estes tumores são comumente associados a um perfil mais agressivo e pior prognóstico.

Estudos das últimas décadas mostram que as pacientes com superexpressão de HER2 apresentam maiores taxas de recorrência local-regional. Porém, muitos desses estudos incluíram pacientes tratados antes do uso rotineiro das terapias-alvo. O real benefício da terapia sistêmica específica está sendo documentada nos estudos mais recentes e é, provavelmente, o fator que mais contribui para o menor risco de recorrência local-regional.

Diante disso, opções de abordagens terapêuticas com menos quimioterapia, uso de terapias-alvo e cirurgia upfront tem se mostrado eficazes e com menos efeitos colaterais.

REVISÃO DA LITERATURA

O manejo dos casos de câncer de mama HER 2 positivo tem evoluído muito com o desenvolvimento de diversas terapias-alvo. Os benefícios que foram inicialmente testados na doença metastática já demonstram benefícios tanto no cenário neoadjuvante como adjuvante.

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular da proteína HER2, foi aprovado em 1998 como tratamento de primeira linha em combinação com paclitaxel para câncer de mama metastático HER2-positivo.

O benefício desta abordagem em pacientes metastáticas motivou estudos para verificar o benéfico e validar o uso no cenário adjuvante

também. Dois grandes ensaios clínicos foram feitos no início da década de 2000: o NSABP B-31 e o NCCTG N831.

O NSABP B-31, comparou quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel (grupo 1) com a mesma quimioterapia mais 52 semanas de trastuzumab começando no dia 1 da terapia com paclitaxel (grupo 2).

O ensaio N9831 do NCCTG comparou três regimes: quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida seguido por paclitaxel semanal por 12 semanas (grupo A), quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida seguido de 52 semanas de trastuzumabe após a conclusão de terapia com paclitaxel (grupo B), e quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida seguido por 52 semanas de trastuzumabe começando no primeiro dia de terapia com paclitaxel (grupo C).

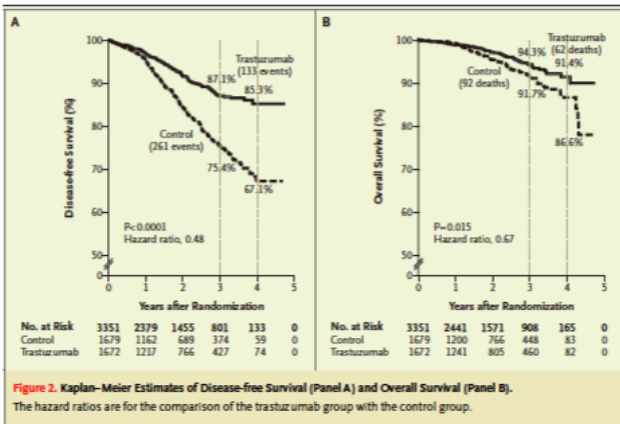
Os grupos controles dos ensaios, bem como o grupo 2 no ensaio B-31 e grupo C no ensaio N9831, diferiram em termos de agendamento de tratamento com paclitaxel e alguns aspectos da terapia hormonal e radioterapia, mas, no geral eram muito parecidos. Por esta razão, o NCI e o FDA aprovaram um plano de análise conjunta desenvolvido pelo NSABP e NCCTG para combinar dados do grupo 1 e grupo A (referido como o grupo de controle) para comparação com o grupo 2 e grupo C (referido como o grupo trastuzumabe). Grupo B do teste N9831 foi excluído porque o protocolo exigia trastuzumabe a ser administrado após a conclusão de quimioterapia.

Entre o ano de 2000 e 2005 mais de 3 mil mulheres foram seguidas nos estudos e os resultados foram muito favoráveis aos grupos que receberam trastuzumabe.

A HR para o primeiro evento foi de 0,48 (IC: 0,39-0,59; $P < 0,001$).

A Sobrevida livre de doença nos primeiros 3 anos foi de 75,4 % no grupo controle x 87,1 % no grupo

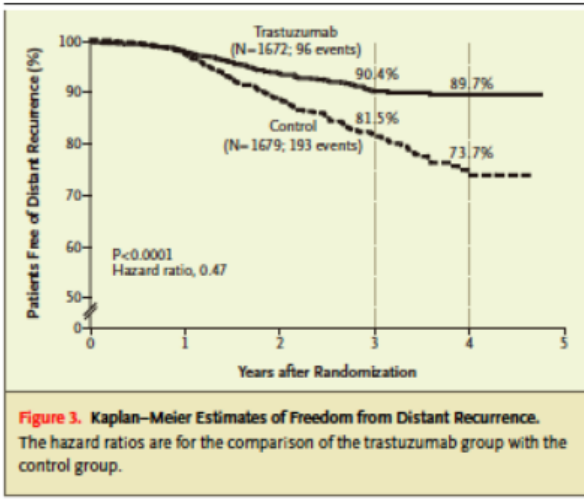
trastuzumabe. Ao final do quarto ano, os respectivos percentuais foram de 67,1 X 85,3. Essa diferença cruzou o limite de parada inicial.



(Figura 1)

A HR para uma primeira recorrência a distância foi de 0,47 (IC: 0,37 a 0,61; $P < 0,0001$).

Nesses primeiros 3 anos avaliados, 90,4 % das mulheres que receberam no trastuzumabe estavam livres de recorrência à distância, em comparação com 81,5 por cento das mulheres no controle, e em quatro anos foram 89,7 por cento e 73,7 por cento (diferença absoluta, 15,9 pontos percentuais). (Figura 2)



Como conclusão, a adição de trastuzumabe ao paclitaxel após regime de doxorubicina e ciclofosfamida reduziu as taxas de recorrência pela metade e a mortalidade em um terço ($P=0,015$) entre as mulheres com câncer de mama HER2-positivo. A redução foi semelhante entre mulheres com tumores com receptores hormonais

positivos e negativos.

Outros grandes estudos como HERA, avaliaram o benefício do uso do trastuzumabe sequencial após completar o tratamento quimioterápico convencional. Neste caso, foi demonstrado redução de 24% no risco de recorrência e de morte e não houve diferença quando o uso foi por 12 ou 24 meses.

Estudos também com o uso de trastuzumabe na neoadjuvancia mostraram que esse grupo de tumores tem boa resposta e altas taxas de resposta patológica completa (pCR). O que pode ser uma estratégia de tratamento em casos que se busca uma conversão de mastectomia para cirurgia conservadora, assim como no downstaging da axila, visto que a taxa de resposta axilar é ainda maior:

Paralelamente aos estudos com uso de trastuzumabe, muitos estudos com outros agentes tem sido feitos e publicados. Dois estudos randomizados, o NEOSPHERE e o TRYPHAENA avaliaram o uso do pertuzumabe na neoadjuvancia, no regime de duplo-bloqueio. Em ambos, houve melhora significativa da taxa de resposta patológica completa (pCR).

No estudo NEOSPHERE a taxa de pCR foi de 29% para o grupo que recebeu trastuzumabe x 45.8 %para o grupo que fez duplo-bloqueio.

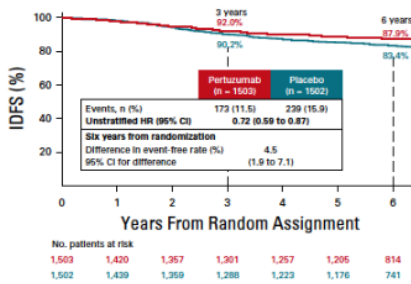
Houve também diferença significativa da sobrevida livre de doença em 5 anos entre os grupos. No grupo que atingiu resposta patológica completa, foi de 85% e no grupo com resposta parcial foi de 76%.

O Pertuzumabe foi testado e validado também no cenário adjuvante no estudo APHINITY.

Em 2020, foi publicado o seguimento de 6 anos após a primeira publicação deste mesmo estudo. Não foi possível notar ainda ganho em sobrevida global, mas ficou mais evidente que o uso do duplo bloqueio na adjuvância tem sim seu papel mas para o grupo específico de pacientes com linfonodos positivos e receptores hormonais negativos.

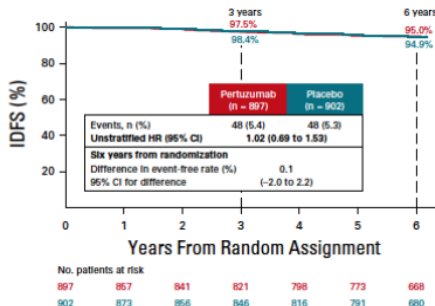
Neste grupo, a HR para sobrevida livre de doença foi de 0,72 [IC 95%, 0,59 a 0,87] (Figura 3)

A



Vale ressaltar que para pacientes de menor risco, ou seja, axila negativa e/ou com receptores hormonais positivos, esse benefício não foi observado (Figura 4).

B

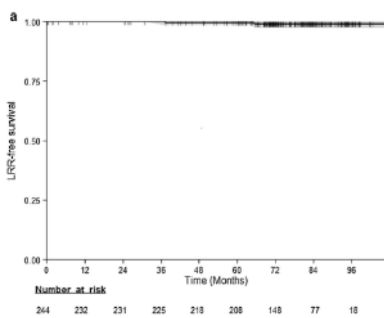


O Estudo APT Trial, publicado em 2019, avaliou esse grupo de pacientes com doença HER 2 de menor risco. O objetivo do trabalho foi avaliar a recorrência locorregional em pacientes com tumores até 3 cm, axila negativa ou com micrometastases, apenas, sem o uso do duplo-bloqueio, ou seja com uso apenas de trastuzumabe + paclitaxel adjuvante.

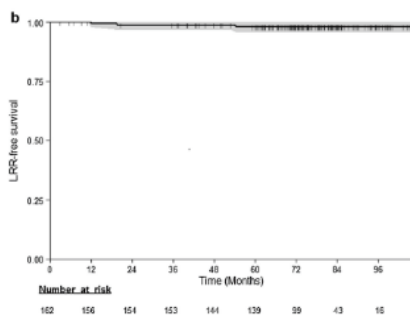
Foram seguidas 406 pacientes, sendo 67% destas com receptores hormonais positivos. Foram submetidas a mastectomia ou cirurgia conservadora seguida de radioterapia e o follow-up foi de 7 anos.

A sobrevida livre de doença foi de 93,3% e a sobrevida livre de recorrência foi de 98,6%. Nas figuras 5 e 6 estão as taxas de sobrevida livre de recorrência locorregional para cirurgia conservadora e mastectomia, respectivamente.

Como conclusão, para este grupo selecionado do APT Trial, a taxa de recidiva locorregional é extremamente baixa com o tratamento adjuvante com trastuzumabe + paclitaxel, diante disso, sugerem que novos estudos sejam focados no descalonamento de terapias quando possível.



(Figura 5: sobrevida livre de recorrência locorregional para cirurgia conservadora)



(Figura 6: sobrevida livre de recorrência locorregional para mastectomia)

Por fim, ainda o T-DM1 é um conjugado de um composto citotóxico e o trastuzumabe, por meio de uma molécula ligante. O uso do T-DM1 no tratamento dos tumores HER2 foi avaliado em estudos como KRISTINE para neoadjuvancia, em conjunto com pertuzumabe, mas as taxas de pCR, foram menores do que no duplo-bloqueio.

No cenário adjuvante, o T-DM1 foi avaliado nos estudos KATHERINE em que foi avaliado o uso em pacientes que não tiveram resposta completa após neoadjuvancia, e no ATEMPT Trial em que foi avaliado o uso em pacientes estágio I comparado com o padrão TH.

Após tantos estudos publicados nesse tema, é importante perceber que não é porque uma paciente apresenta um tumor HER 2 que necessariamente ela apresenta prognóstico ruim, que deve ser tratada com quimioterapia neoadjuvante de rotina ou que deve receber todas as terapias disponíveis.

Com os estudos acima fica bem claro que dentro da doença HER 2 inical, devemos dividir as pacientes no grupo de menor risco: axila negativa e receptores hormonais positivo e nas de maior risco: axila positiva e receptores hormonais negativos.

No caso em questão, uma paciente T1cN0, após todas as análises, favorecemos o início de tratamento com a cirurgia e a seguir, guiaremos a conduta complementar de acordo com o resultado anatomopatológico.

Se confirmado um tumor com até 2 cm e axila negativa, podemos considerar adjuvância com trastuzumabe associado ao paclitaxel ou ainda o T-DM1 isolado.

Se na patologia final a paciente apresentar linfonodos positivos, podemos escolher um esquema de quimioterapia que inclua duplo-bloqueio.

Tumores HER2 +, estadiamento clínico T1cN0, qual a melhor forma de iniciar o tratamento? Cirurgia ou Neoadjuvância?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

81,8% SIM / 18,2% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 56,3% SIM | 43,8% NÃO

Carlos Alberto Ruiz

*Assistente Doutor da Clínica de Obstetrícia e Ginecologia HC/FMUSP
Mastologista HCFMUSP/ICESP; Supervisor Residência Médica de Mastologia HCFMUSP; Presidente Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo(2005-2007); Presidente Sociedade Brasileira de Mastologia (2011-2013)*

Mila Meneguelli Miranda

Médica colaboradora do setor de Mastologia ICESP; Pós-Graduação FMUSP

BIBLIOGRAFIA:

- Perez E, Romond E, Suman V, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 32:3744-3752, 2014
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER21 early. *Cancer Res* 76, 2016 (suppl 5)
- Cameron D, Piccart-Gebhart M, Gelber R, et al: 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 389:1195-1205, 2017
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y, et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or
Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al: 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17:791-800, 2016
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (trypaena). *Ann Oncol* 24: 2278-2284, 2013
- Baselga J, Petersen JA, Clark E, et al: Patient (pt)-reported function and symptoms in APHINITY: A randomized comparison of chemotherapy (C) trastuzumab (H) 1 placebo (Pla) versus C 1 H 1 pertuzumab (P) as adjuvant therapy in pts with HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 36,2018 (suppl; abstr 521)
- Jennifer R. Bellon, Hao Guo, William T. Barry, Chau T. Dang, Denise A. Yardley, Beverly Moy, P. Kelly Marcom, Kathy S. Albain, Hope S. Rugo, Matthew Ellis, Antonio C. Wolff, Lisa A. Carey, Beth A. Overmoyer, Ann H. Partridge, Clifford A. Hudis, Ian Krop, Harold J. Burstein, Eric P. Winer, Sara M. Tolaney: Local-regional recurrence in women with small node-negative, HER2-positive breast cancer: results from a prospective multi-institutional study (the APT trial).
- Breast Cancer Research and Treatment, <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05238-4>

HÁ ESPAÇO PARA O USO DE T-DM1 EM CâNCER DE MAMA HER2-POSITIVO ESTADIO CLÍNICO I?

*Andrea Kazumi Shimada, Artur Katz,
Carlos Henrique dos Anjos e Rudinei Diogo Marques Link*

INTRODUÇÃO

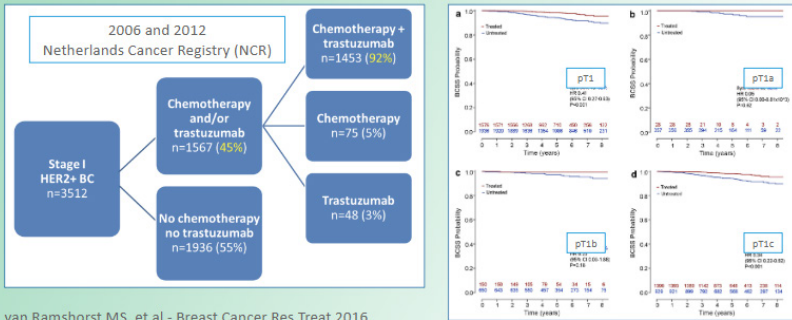
O diagnóstico de carcinoma mamário inicial, estágio clínico I (EC I) é bastante frequente em populações onde há rastreamento populacional adequado. Estimativas americanas, baseadas em dados do Cancer Treatment and Survivorship Statistics de 2022, publicados por Miller e colegas, sugerem que aproximadamente 65% dos diagnósticos de câncer de mama realizados naquele país o são em EC I, demonstrando assim, a importância de discussões relacionadas ao manejo terapêutico desta população de baixo volume tumoral.

Tumores HER2-positivos (HER2+) apresentam risco de recorrência à distância suficientemente grande para justificar tratamento sistêmico perioperatório, mesmo quando do EC I. Gonzalez- ngulo e colegas avaliaram retrospectivamente população com câncer de mama HER2+, estágio patológico pT1a-b pN0, tratados no MDACC e demonstraram que o risco de recorrência à distância em 5 anos desta população, caso não tratada com terapêutica sistêmica adjuvante, se aproxima de 15%.

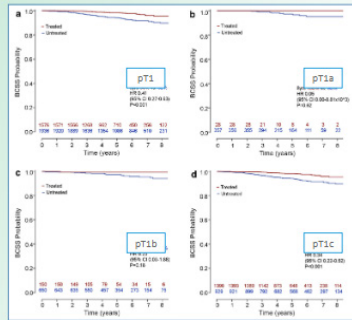
A despeito da não inclusão desta população de indivíduos com tumores subcentimétricos (1 cm ou menores) em estudos randomizados de tratamento perioperatório, dados populacionais sugerem o potencial benefício do acréscimo de quimioterapia combinado a trastuzumabe na redução do risco de recorrência de doença e mortalidade câncer específica, para população de doença HER2+ e EC I. Van Ramshorst e colegas avaliaram dados populacionais do banco de dados holandês e demonstraram que das 3.512 pacientes diagnosticadas com doença HER2+ EC I naquele país, no período de 2006-2012, 45% foram tratadas com quimioterapia e/ou trastuzumabe adjuvantes (em sua imensa maioria tratamento combinado de quimioterapia + trastuzumabe) e 55% foram apenas operadas, sem receber terapêutica sistêmica após a cirurgia. Guardado os potenciais vieses de estudos populacionais retrospectivos, neste dado holan-

dês, as pacientes tratadas com terapêutica sistêmica adjuvante tiveram benefício estatístico e clinicamente relevante na redução da mortalidade câncer específica, independente do tamanho inicial da lesão (pT1a, pT1b ou pT1c), conforme demonstrado na figura 1.

Fig 1. Netherlands Cancer Registry (NCR) Anos de 2006 and 2012



van Ramshorst MS, et al - Breast Cancer Res Treat 2016



REVISÃO DA LITERATURA

Atualmente, as diretrizes americanas da ASCO e NCCN e as diretrizes europeias da ESMO sugerem o uso de esquema baseado em taxano e trastuzumabe para o tratamento de tumores HER2+ iniciais, EC I. Há relativo consenso na indicação de tratamento adjuvante para pacientes com tumores > 0.5 cm e concordância entre as diretrizes na indicação de esquema descalonado para esses tumores sem comprometimento axilar e menores ou iguais a 2 cm. Tal recomendação é baseada nos dados do estudo APT, publicados por Tolaney e colegas, em que foi demonstrado excelente desfecho de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), para esta população de pacientes tratados com paclitaxel semanal e trastuzumabe.

O estudo APT foi um estudo de fase II de braço único, que incluiu 406 pacientes com doença HER2+, tumores < 3 cm e axila negativa. Após cirurgia, pacientes foram submetidos a 12 semanas de tratamento semanal combinado de paclitaxel 80 mg/m² + trastuzumabe 2 mg/Kg, seguidos de 13 ciclos adicionais de trastuzumabe 6 mg/kg D1 a cada 3 semanas. Mais de 90% da população tinha tumor menor ou igual a 2 cm e dois terços da população apresentava doença triplo positiva. Em uma mediana de seguimento de 6.5 anos, a SLDi em 7 anos foi de 93.3% (95% CI, 90.4% a 96.2%). De um total de 406 pacientes tratadas neste estudo, apenas 4 tiveram recorrência de doença à distância. A despeito da excelente tolerabilidade a este esquema de tratamento, algo como 22% das pacientes apresentaram fadiga de grau 2-4 e 13% desenvolveram diarreia e neuropatia periférica de grau 2-4. Ainda, alopecia ocorre em virtu-

almente 100% das pacientes tratadas com taxano, na ausência do uso de medidas profiláticas, como touca térmica.

Na busca de novas opções terapêuticas para esta população de pacientes com doença HER2+ inicial e de baixo volume tumoral, foi proposto o estudo ATEMPT trial. Este estudo objetivou testar o uso de T-DM1 (trastuzumabe entansina) adjuvante como terapêutica sistêmica para pacientes de baixo risco, definidos por tumor menor ou igual a 2 cm, axila negativo, HER2+. O T-DM1, um anticorpo conjugado à droga, já havia demonstrado grande segurança no manejo de pacientes com doença HER2+ metastática, com baixas taxas de neuropatia periférica, fadiga, neutropenia, reação infusional, cardiotoxicidade, além da baixa taxa de alopecia.

No ATEMPT trial, 497 pacientes com doença HER2+ inicial foram randomizadas após cirurgia para os braços de T-DM1 adjuvante versus esquema baseado em taxano e trastuzumabe definidos pelo APT trial (randomização 3 para 1 a favor do braço T-DM1). Como critérios de elegibilidade, as pacientes deveriam ter tumores iguais ou menores que 2 cm e axila negativa ou micrometástase axilar (apenas 4% da população do estudo tinha pN1mic). Aproximadamente 50% da população do estudo tinha tumores entre 1-2 cm e 75% da amostra do estudo era composta por tumores triplo positivos. Dois desfechos foram definidos como co-primários: SLDi e toxicidade clinicamente relevante (TCR). As hipóteses do estudo eram de que a sobrevida livre de doença invasiva em 3 anos do braço tratado com T-DM1 adjuvante seria superior a 95% e que a frequência de TCR no braço T-DM1 seria 40% inferior (em termos relativos) que a frequência de TCR no braço baseado no esquema APT. Em uma mediana de 3.9 anos de seguimento, a SLDi em 3 anos no braço T-DM1 foi de 97.8% (95% CI, 96.3% a 99.3%), demonstrando positividade para este desfecho estudado. No entanto, a TCR foi de aproximadamente 46% em ambos os grupos, não havendo, portanto, redução da frequência de TCR no braço T-DM1 quando comparado ao esquema de taxano/trastuzumabe.

O perfil de toxicidade de T-DM1 adjuvante versus trastuzumabe/taxano foi distinto, sendo as frequências de neuropatia periférica, reação infusional, diarreia e alopecia menores no braço T-DM1 (com relevância clínica e estatística). No entanto, toxicidades requerendo descontinuação do tratamento foram mais comuns no braço de T-DM1 adjuvante (17% vs 6%). A toxicidade cardíaca foi muito baixa em ambos os braços de tratamento e houve segurança na indicação de radioterapia adjuvante concomitante ao uso de T-DM1, sem aparente incremento substancial na frequência de radiodermite.

DISCUSSÃO

A despeito dos dados animadores de SLDi trazidas pelo estudo ATEMPT, com baixa frequência de recorrência à distância desta popu-

lação quando tratada com T-DM1 adjuvante, nenhuma grande agência internacional (FDA ou EMA) ainda concedeu ao T-DM1 a designação de tratamento adjuvante para população de doença HER2+ de baixo volume tumoral, EC I. Pesa contra esta indicação a mediana de seguimento ainda precoce do ATEMPT trial (3.9 anos), a ausência de redução da frequência de TCR quando comparado a esquema de taxano e trastuzumabee o custo empregado, ainda elevado, deste medicamento em diversas partes do mundo, sobretudo na ausência de dados de custo-efetividade.

CONCLUSÃO

O uso rotineiro de T-DM1 adjuvante em câncer de mama HER2-positivo estágio clínico I não está indicado. Não há regulamentação desta molécula para esta indicação em nossa agência reguladora; não dispomos de estudos de custo-efetividade para esta indicação; T-DM1 não se demonstrou menos tóxico do que esquema contendo trastuzumabe e taxano adjuvante e o tempo de seguimento do estudo ATEMPT ainda é restrito. É possível imaginar cenários de exceção, em que por contraindicação relativa ou absoluta ao uso de taxanos, caiba a discussão individualizada do uso de T-DM1 adjuvante aos moldes do ATEMPT trial.

Há espaço para o uso de T-DM1 em câncer de mama HER2-positivo estadió clínico I?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

81,8% NÃO / 18,2% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 59,4% NÃO | 40,6% SIM

Carlos Henrique dos Anjos

Médico do Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês; Membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO); Membro da European Society for Medical Oncology (ESMO); Membro da International Association for the Study of Lung Cancer (IALSC).

Andrea Kazumi Shimada

Médica Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

Artur Katz

Médico Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

Rudinei Diogo Marques Link

Médico Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

BIBLIOGRAFIA:

- Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al - Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022 Jun 23.
- van Ramshorst MS, der Loo MH, Dackus GMHE, et al - The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jul;158(2):361-71.
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al - High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5700-6.
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al - Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):134-41.
- Tolaney SM, Tayob N, Dang CT, et al - Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 20;39(21):2375-2385.
- early.Cancer Res 76, 2016 (suppl 5)

**RASTREAMENTO
DO CÂNCER
DE MAMA**

INTRODUÇÃO

Adriana Akemi Yoshimura

Preparamos a discussão sobre o rastreamento do câncer de mama com o objetivo de trazer temas atuais e que muitas vezes geram dúvidas, discussão e controvérsias na assistência às nossas pacientes, seja no Sistema Único de Saúde (público) ou no sistema suplementar de saúde.

Vivemos num país em desenvolvimento, de grande extensão territorial, que possui grande heterogeneidade econômica e social e que é traduzida pelas diferenças em relação ao acesso à realização da mamografia com método de rastreamento do câncer de mama e na qualidade ofertada destes exames nos diversos municípios do nosso país.

A importância da incorporação de novas tecnologias no rastreamento do câncer de mama, como a tomossíntese, traz a oportunidade de aumentarmos o número de diagnósticos e diminuir as reconvocações de pacientes para complemento diagnóstico, discussão conduzida por Dra Vera Aguillar.

Dr. Eduardo Fleury demonstra as vantagens e desvantagens da associação da tomossíntese e do ultrassom de mamas à mamografia no rastreamento do câncer de mama em mulheres com mamas densas.

Neste cenário tão diverso, em um país que se discute dificuldade de acesso à mamografia para o rastreamento, temos observado que gradativamente as pacientes têm tido maior acesso aos exames que possibilitam a identificação de mutações genéticas hereditárias que aumentam o risco câncer de mama, graças à redução do custo destes exames ao longo dos anos.

Isto tem proporcionado maior diagnóstico de mulheres portadoras de mutações genéticas hereditárias que possuem maior risco de desenvolver câncer de mama e em idade mais jovem do que a população geral. Estas mulheres necessitam de um planejamento terapêutico e uma estratégia de rastreamento diferenciada. Dra Daniela Giannotti discute a importância e traz atualizações do rastreamento desta população com a ressonância magnética das mamas.

Também é notado o aumento da incidência do câncer de mama em mulheres jovens ao longo das décadas. Isto traz a importância de

discutirmos e atualizarmos os dados referentes ao rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 e 50 anos. Dr Rene Vieira discute o “overdiagnosis”, a taxa de falso positivo, o custo deste rastreamento versus o benefício do diagnóstico precoce, de mais anos de vida ganhos após tratamento com o diagnóstico por rastreamento nesta faixa etária.

E finalmente, num cenário recente de elevada incidência de linfonodomegalias axilares sem lesão mamária suspeita de câncer da mama, dra. Simone Elias discute o papel da biópsia por agulha grossa como método diagnóstico e as estratégias para a sua realização em substituição à biópsia excisional.

Esperamos que aproveitem a discussão com os especialistas!

Adriana Akemi Yoshimura

Mastologista; Diretora da SBM- Regional SP; Doutoranda pela Faculdade de Medicina USP/SP

O RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO DEVE COMEÇAR AOS 40 ANOS?

René Aloisio da Costa Vieira

O conceito de rastreamento mamográfico envolve a prevenção secundária do câncer, realizada em mulheres, aparentemente sem doença, com o objetivo de diagnóstico de tumores identificáveis na mamografia e em fase assintomática. O rastreamento parte do pressuposto da evolução do câncer de mama, visando o diagnóstico de doenças invasoras mínimas, porém associa-se à detecção de tumores não invasivos. Para tal, a mamografia deve ser realizada de maneira regular, visando o diagnóstico de lesão de tumores mamários, preferencialmente os de latência longa, não indolentes, onde o diagnóstico, teoricamente, permitirá a mudança da história natural do câncer. Assim temos: (1) o rastreamento organizado, onde a mamografia é realizada a uma população específica, em uma faixa etária; (2) o rastreamento oportunístico, realizado em uma população específica através de campanhas; (3) rastreamento mamográfico, isto é, a realização de mamografia, em mulheres assintomáticas de uma determinada faixa etária. Os resultados que validam o rastreamento mamográfico foram extraídos de estudos realizados sob a forma de rastreamento organizado.

Estudos que avaliaram o rastreamento organizado compararam populações submetidas à mamografia de maneira regular, em assintomáticas, em relação a mulheres, na mesma faixa etária, que não realizaram. Há indicadores intermediários como resultados em relação a 1.000 exames, 1.000 exames por 10 anos, ou a cada 100.000 mulheres. De uma maneira geral, ao se realizar 1.000 exames, 100 mulheres são convocadas para novos exames (magnificação, compressão ou ultrassonografia mamária), e nestas 20-25% serão submetidas à biópsia mamária. Observaremos lesões benignas, em menor proporção malignas, porém os tumores diagnosticados supostamente se associarão a uma melhor sobrevida. Daí surge o conceito de hiperdiagnóstico (overdiagnosis), havendo variações na sua definição e na frequência. Os resultados principais são expressos em diminuição da mortalidade específica por câncer de mama. Assim, o grupo de mulheres que realiza a mamografia teria uma melhor sobrevida em relação ao grupo que não realizou a mamografia de rastreio. A Diretriz

Europeia de rastreamento é uma referência na avaliação de indicadores de qualidade.

A redução da mortalidade associada ao câncer de mama é decorrente de duas situações, o diagnóstico precoce, decorrente da mamografia, associado às melhorias no tratamento. Melhoras observadas nos países desenvolvidos são decorrentes da associação destas duas condições, e na ausência de ambas condições os resultados são piores, ou observa-se uma elevação da mortalidade.

Os estudos que avaliam os resultados associados ao rastreamento procuram avaliar os resultados de sobrevida em função da faixa etária, sendo os melhores resultados observados na faixa etária 50-69 anos, ou 50-74 anos. Resultados inferiores, mas favoráveis, são observados na faixa etária 40-49 anos, sendo considerados como fatores que influenciam estes resultados uma maior taxa de exames diagnósticos, a maior densidade mamária, uma menor taxa de incidência do câncer de mama, e uma maior frequência de subtipos moleculares adversos. A relação entre os subtipos moleculares altera-se em função da faixa etária.

Ao se comparar grupos de mulheres rastreadas e não rastreadas, a literatura também apresenta o risco grupal de óbito pelo câncer de mama. A diferença entre as curvas (rastreadas e não rastreadas) ocorre alguns anos após o diagnóstico (geralmente a partir dos 4 anos), fato que limita a idade máxima para realização da mamografia de rastreio, a qual é considerada aos 69-74 anos, ou em uma idade superior, se a mulher apresenta boas condições físicas, com perspectiva de vida de 7 a 10 anos. A última revisão da Cochrane sobre rastreamento mamográfico foi realizada em 2013. Esta avaliou mulheres na faixa etária 40-69 ou 40-74 anos, evidenciando aos 13 anos de seguimento, um aumento da sobrevida no grupo rastreado, na ordem de 10%, ao se avaliar os estudos com ótima randomização, porém de maneira não significativa; de 25% nos estudos de randomização subótima, e 19% ao se agrupar todos os estudos, sendo ambas de maneira significativa. Nesta revisão, ao se avaliar a faixa etária 40-49 anos, os efeitos aos 13 anos de seguimento foram menores, e na ordem de 13% ao se avaliar os estudos com ótima randomização, porém de maneira não significativa; de 20% nos estudos de randomização subótima, e 16% ao se agrupar todos os estudos, sendo ambas de maneira significativa.

Epidemiologistas, geralmente, têm uma visão negativa frente ao rastreamento, considerando indicadores como mamografia falso positiva, necessidade de biópsia aberta e o número de casos com diagnóstico de câncer, sendo o último dividido em diagnóstico curado pelo tratamento (e não pelo rastreamento), diagnóstico de carcinoma in situ, e a vida salva pelo rastreamento mamográfico. Assim, avaliando 1.000 mulheres realizando mamografia em um seguimento de 10 anos, consideram que a taxa

de vidas salvas pelo rastreamento mamográfico seria de 2 vidas na faixa 40-49 anos, 4 vidas na faixa 50-59 anos e 6 vidas na faixa 60-69 anos. Devido a estas discussões, apresento na tabela 1 duas visões diferentes em relação ao rastreamento mamográfico, onde mastologistas, radiologistas, oncologistas defendem o rastreamento, considerando vários pontos positivos, e os epidemiologistas e gestores de saúde, geralmente vislumbram pontos negativos (Tabela 1). Baseado nestes fatores as agências nacionais têm sugerido que as mulheres devem ter conhecimento dos prós e contras relacionados ao rastreamento mamográfico, apesar da complexidade do tema.

Tabela 1. Prós e contras ao rastreamento mamográfico^{2,3,6,11,13-15}

	Positivo	Negativo
Mortalidade	Redução global de 19% em todos os estudos 16% na faixa etária 40-49 anos	Redução não significativa em estudos randomizados -
Hiperdiagnóstico	1 a 10%	Até 55%
Estadio Clínico	Diminuição no estadiamento, influenciando resultados positivos no tratamento e sequelas	Ausência de aumento nos casos metastáticos
Investimento	Modesto	Aceitável para países desenvolvidos
Tumor de intervalo	-	até 30%
Subtipo molecular	RE positivo -	RE negativo Tumores indolentes

Tabela 1. Prós e contras ao rastreamento mamográfico 2,3,6,11,13-15

Na literatura, observa-se diferença entre as faixas etárias sugeridas para o rastreamento mamográfico. A idade de início pode ser aos 40, 45 ou 50 anos, com término aos 69, 74 ou expectativa de vida mínima de 10 anos (Tabela 2). Embora o Ministério da Saúde do Brasil recomende o início aos 50 anos, a Sociedade Brasileira de Mastologia, a FEBRASGO e o Colégio Brasileiro de Radiologia, sugerem o início aos 40 anos, com realização anual.

Tabela 2. Faixa etária proposta para o rastreamento mamográfico^{7,16,17}

Agência/ Sociedade	Início	Intervalo	Fim
MS Brasil	50 anos	biennial	69 anos
SBM, CBR, FEBRASGO	40 anos	anual	74 ou + (7 anos)
ACR	40 anos	anual	Expectativa 7 anos
NCCN	40 anos	anual	Expectativa 10 anos
ACS (até 2015)	40 anos	anual	-
ACS (atual)	45 (considerar 40-44 anos)	40-54 anual > 54 anos biennial	Expectativa 10 anos
ESMO; EUSOMA	50 (considerar entre 40-49 anos)	Annual ou biennial para 50-69 anos	69 (considerar 70-74 anos)
Reino Unido	50 anos	trienial	70 anos

MS= Ministério da Saúde; SBM= Sociedade Brasileira de Mastologia; CBR= Colégio Brasileiro de Radiologia; FEBRASGO= Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; ACR= American College of Radiology; ACS= American Cancer Society; ESMO= European Society for Medical Oncology; EUSOMA= European Society of Breast Cancer Specialist; NCCN= National Comprehensive Cancer Network.

Avaliando exclusivamente a faixa etária 40-49 anos, devemos pontuar dois estudos, a revisão de Cochrane e o “UK age RCT” (Estudo clínico randomizado do Reino Unido). O “UK age RCT” avaliou o impacto do rastreamento mamográfico na população de 40-49 anos, e em um seguimento de 10 anos, observando uma significativa redução de mortalidade de 25% durante a fase de intervenção.

De uma maneira geral, na faixa 40-49 anos, observa-se que as mamas são mais densas, há uma maior taxa de mamografias falso positivas, uma menor percentagem de tumores receptor de estrogênio positivo, e uma menor redução da mortalidade, em relação às outras faixas etárias. Alguns estudos evidenciam também resultados semelhantes aos observados na faixa 50-59 anos, ou resultados semelhantes apenas na faixa 45-49 anos. Apesar de múltiplos fatores limitarem o rastreamento mamográfico no Brasil, cabe destacar dois estudos que avaliaram as características das pacientes nesta faixa etária. O primeiro, dentro de um contexto de rastreamento organizado, observando que a incidência da faixa etária 45-49 anos foi semelhante à da faixa 50-59 anos. O segundo, avaliando as características dos casos diagnosticados nesta faixa etária, observando que no grupo de paciente com tumores diagnosticadas por rastreio, o estágio clínico foi menos avançado, fato que refletiu em maior taxa de cirurgia conservadora da mama e da axila (pesquisa de linfonodo sentinela).

Em resumo, na faixa etária 40-49 anos observamos elementos prós e contras o rastreamento, sendo os fatores favoráveis de menor magnitude em relação à faixa etária 50-69 anos, porém há elementos consistentes para justificar a realização do rastreamento mamográfico nesta faixa etária.

Maiores discussões sobre o tema podem ser observadas no livro “Rastreamento e Detecção precoce do Câncer”, o qual pode ser baixado gratuitamente no site: <https://www.hancerbarretos.com.br/prevencaodocancer>, e na literatura a seguir.

O rastreamento mamográfico deve começar aos 40 anos?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 95,2% SIM | 4,8% NÃO

René Aloisio da Costa Vieira

Mastologista, Cirurgião Oncológico. MD, PhD. Orientador Permanente do Programa de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP - UNESP e do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos/SP. Mastologista do Hospital de Câncer de Muriaé/MG.

BIBLIOGRAFIA:

- Vieira RAC, Mauad EC. Rastreamento do câncer. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnani JHTG, eds. Rastreamento e Detecção Precoce do Câncer. Vol 1. 1a ed. São Paulo: Lemar-Goi; 2018:27-36.
- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* Apr 24 2003;348(17):1672-1680.
- Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* May 1 2015;17:63.
- Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA.* Nov 24 1993;270(20):2444-2450.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:42-56.
- Yaffe MJ, Pritchard KI. Overdiagnosing overdiagnosis. *Oncologist.* Feb 2014;19(2):103-106.
- Oliveira-Junior I, Vieira RAC. Rastreamento para o câncer de mama. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnani JHTG, eds. Rastreamento e detecção precoce do câncer. Vol 1. São Paulo: Lemar-Goi; 2018:113-122.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* Apr 2008;19(4):614-622.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 27 2005;353(17):1784-1792.
- Vieira RA, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM, Micheli RA, Oliveira CZ. Evaluating Breast Cancer Health System Between Countries: The Use of USA/SEER and Brazilian Women as a Cohort Sample. *Breast J.* May-Jun 2015;21(3):322-323.
- Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* Jun 4 2013(6):CD001877.
- Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* Apr 28 2014;106(5).
- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* Oct 20 2015;314(15):1615-1634.
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* Nov 22 2012;367(21):1998-2005.
- da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer

screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo)*. Apr 2017;72(4):244-253.

- Lima CCA. *Avaliação dos possíveis benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres entre 40 a 49 anos em Ipatinga, Minas Gerais*. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2022.

- Vieira RAC, Mattos JSC. *Recomendações para o rastreamento e detecção precoce do câncer*. In: Vieira RAC, Mauad EC, Fregnan ijHTG, eds. Vol 1. São Paulo: Lemar-Goi; 2018:60-65.

- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial*. *Lancet Oncol*. Sep 2020;21(9):1165-1172.

- Vieira RAC, Formenton A, Bertolini SR. *Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system*. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. May 2017;63(5):466-474.

- De Castro Mattos JS, Mauad EC, Syrjanen K, et al. *The impact of breast cancer screening among younger women in the Barretos Region, Brazil*. *Anticancer Res*. Jun 2013;33(6):2651-2655.

O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE ALTO RISCO DEVE SER FEITO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA?

Daniela Giannotti

São consideradas de alto risco as mulheres que, quando comparadas com a população em geral, têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama ao longo da vida.

O ideal seria a identificação precoce destas mulheres, e a oferta de um rastreamento diferenciado, possibilitando o diagnóstico em estágio precoce, aumentando a possibilidade de cura e reduzindo o câncer de intervalo.

Nesse subgrupo, que comprovadamente se beneficia de ações dirigidas tanto no sentido de profilaxia como de rastreamento precoce ao oferecido para a população no geral, estão as pacientes com diagnóstico de mutação genética familiar, sendo as mais frequentes as mutações patogênicas nos genes BRCA 1 e BRCA 2, que tem risco estimado, ao longo da vida, de ter câncer de mama de 50%-85% e 45%, respectivamente.

Outras mutações menos frequentes como TP53 e CHEK2 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndromes de Cowden e Bannayan-Riley-Ruvalcaba), CDH1 (carcinoma gástrico hereditário), STK11 (Peutz-Jeghers syndrome), PALB2 (interage com BRCA2), e em genes ATM (ataxia telangiectásica), também estão associadas a maior risco de câncer de mama, sendo também recomendado um planejamento diferenciado de rastreamento, cujo objetivo é o diagnóstico em estágio precoce e aumento da chance de cura.

O câncer nas pacientes portadoras de mutação genética patogênica costuma se manifestar em idade mais precoce (antes dos 40 anos de idade) quando a prevalência de mamas densas é alta, limitando a sensibilidade do exame de mamografia, mesmo se agregarmos a tomossíntese.

Uma forma de aumentarmos a sensibilidade do rastreamento nessa população é agregarmos outros métodos de imagem, como, por exemplo, os mais disponíveis no nosso meio, a ultrassonografia, ou a ressonância magnética.

O uso da ressonância magnética para a avaliação das mamas teve

início em meados dos anos noventa e logo foi observado que era um método com alta sensibilidade para identificação de carcinomas. Frente a este potencial e ao pequeno benefício do rastreamento mamográfico nas pacientes de alto risco, diversos pesquisadores passaram a investigar o papel da ressonância magnética como ferramenta de rastreamento. Em 2006, C. Lehman escreveu artigo de revisão reunindo os oito maiores ensaios realizados em diferentes centros e que tiveram como objetivo investigar o uso da ressonância magnética no rastreamento. O que se observou em todos os estudos foi a significativa maior sensibilidade da ressonância no rastreamento (71-100%) quando comparada à mamografia (13-40%) e também à ultrassonografia (13-40%), esta incluída em apenas três dos estudos.

Diversos estudos subsequentes demonstraram esta mesma capacidade da ressonância: acrescentar à informação morfológica, que é o objetivo primordial dos métodos de imagem, uma informação funcional (no caso o contraste endovenoso), e que diz respeito à biologia tumoral. Isto aumentou, em muito, a capacidade e a qualidade diagnóstica.

Em 2016, J. S. Sung e cols publicaram estudo que teve como objetivo a comparação das características histológicas dos carcinomas identificados no rastreamento de pacientes de alto risco realizado com mamografia e com ressonância magnética. O que se observou foi que a ressonância magnética tem capacidade de identificar doenças com maior agressividade biológica - carcinomas invasores e carcinomas in situ de alto grau - e na mamografia foram identificados predominantemente os carcinomas in situ.

Outra pergunta a ser respondida era se o rastreamento com ressonância teria o mesmo desempenho na população de pacientes com histórico familiar sugestivo de câncer hereditário, sabido que esta é uma população mais heterogênea do ponto de vista de categorização de risco e onde os dados utilizados são menos objetivos.

Os estudos que olharam para esse objetivo utilizaram diferentes modelos estatísticos de estimativa de risco (Gail, BRCAPRO, Claus model, Tyrer-Cuzick, BSCS, BOA-DICEA) e que são baseados essencialmente no histórico familiar, e todos eles com acurácia considerada moderada na discriminação individual do risco.

O EVA TRIAL foi um estudo prospectivo multi-institucional que coletou dados de 2002 a 2005, e foi publicado em 2010, incluiu mulheres consideradas de alto risco em função do histórico familiar, e utilizou como ferramenta de estratificação o BRCAPRO, e teve como objetivo avaliar as diferentes estratégias de rastreamento. Também nesta população o que se viu foi a superioridade da ressonância magnética em relação à mamografia e à ultrassonografia.

A ressonância isoladamente diagnosticou 14,9/1000 mulheres

rastreadas, enquanto o desempenho da mamografia foi de 5,4/1000 e o da ultrassonografia 6,0/1000. A combinação de mamografia com ultrassom teve desempenho de 7,7/1000 e a combinação de mamografia com ressonância magnética de 16,0/1000.

Com base nesses dados e também de outros estudos que demonstraram desempenho semelhante, a maioria das sociedades passou a recomendar a inclusão da ressonância magnética das mamas, quando disponível, como método de imagem para o rastreamento das pacientes categorizadas como alto risco: ou por diagnóstico de mutação genética hereditária, ou por uso de modelos estatísticos (risco vitalício superior a 20%), ou por ter recebido irradiação torácica antes dos 30 anos.

Em 2020, foi publicado o primeiro estudo que olhou para o desfecho sobrevida das pacientes de alto risco rastreadas com ressonância e mamografia versus as rastreadas com mamografia, demonstrando ganho de sobrevida no grupo rastreado com ressonância. No grupo rastreado com ressonância, também não foi identificado câncer de intervalo.

Formas de redução de custo e aumento da disponibilidade têm que ser consideradas e talvez a mais praticável no momento seja o protocolo abreviado, cuja proposta essencial é redução do tempo da paciente no aparelho de ressonância e redução no volume de imagens geradas, com consequente redução no tempo de leitura do exame.

Originalmente essa proposta foi publicada em 2014. Christiane K. Kuhl propôs avaliar o desempenho, com a intenção de rastreamento, de um protocolo de ressonância magnética das mamas onde se realizasse apenas uma sequência pré-contraste e uma única sequência pós-contraste, e que a análise fosse feita por meio de uma única imagem pós-processada (MIP) ou do MIP e as imagens de subtração (pós-processamento da série com contraste, subtraída da série pré-contraste).

Com esse protocolo curto, o tempo de aquisição das imagens passou de 17 minutos para 3 minutos e o tempo médio de leitura dos exames de 2,8 a 28 segundos.

A comparação entre a análise do protocolo completo (imagem de localização, série ponderada em T1, série ponderada em T2, e série dinâmica composta por uma série pré-contraste e mais cinco séries pós-contraste) versus a análise do protocolo curto (imagem de localização e série dinâmica composta por uma série pré-contraste e uma série pós-contraste) foi equivalente em termos de acurácia. Outra observação muito importante foi o altíssimo valor preditivo negativo do protocolo curto: 99,8%.

A partir desta proposta, outras diferentes propostas de abreviação de protocolo foram feitas e testadas, demonstrando a viabilidade da aplicação, apesar de ainda serem consideradas objetos de estudo por alguns.

Hoje, o American College of Radiology (ACR) entende como pro-

tolco rápido um exame com tempo de duração máxima de 10 minutos e que inclua uma sequência ponderada em T2 e uma série dinâmica (com tempo máximo de 2 minutos por série) composta por uma série pré-contraste e duas séries pós-contraste.

Novos estudos têm demonstrado o benefício do rastreamento com ressonância magnética de população com risco intermediário, especialmente nas portadoras de mamas densas, cuja sensibilidade mamográfica é inferior. Contudo, as ferramentas de estratificação de risco ainda não incluem a densidade mamária e também têm pesos variáveis, ou não incluem as lesões consideradas precursoras. Desta forma as evidências para recomendação de rastreamento com ressonância em pacientes nessas condições ainda são consideradas fracas.

Concluindo: sim! O rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco deve ser feito com ressonância magnética.

O rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco deve ser feito com ressonância magnética?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 85% SIM | 15% NÃO

Daniela Giannotti

Médica radiologista e coordenadora do grupo de radiologia mamária do Hospital Sírio-Libanês.

BIBLIOGRAFIA:

- Lehman CD. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(5):964–70.

- Sung JS, Stampler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, et al. Breast cancers detected at screening mr imaging and mammography in patients at high risk: Method of detection reflects tumor histopathologic results. *Radiolo-*

gy. 2016;280(3):716–22.

- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1450–7.

- Bae MS, Sung JS, Bernard-Davila B, Sutton EJ, Comstock CE, Morris EA. Survival outcomes of screening with breast MRI in women at elevated risk of breast cancer. *J Breast Imaging.* 2020;2(1):29–35.

- Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection - A novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2304–10.

A TOMOSSINTESE DEVE SUBSTITUIR A MAMOGRAFIA DIGITAL NO RASTREAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA?

Vera L N Aguillar

Embora a mamografia digital (MD ou mamografia 2D) seja considerada a modalidade de escolha no rastreamento para o câncer de mama, a sobreposição tecidual - que é a principal causa de resultados falsos positivos no rastreamento - continua sendo a grande limitação do método .

A tomossíntese mamária (TM) ou mamografia 3D é uma nova técnica mamográfica que permite a representação tridimensional do tecido mamário a partir de múltiplas exposições com baixa dose de radiação, obtidas em diferentes ângulos do tubo de RX e reconstruídas em imagens com cerca de 1 mm de espessura. A maior vantagem da TM é reduzir a sobreposição tecidual, o que permite detectar e caracterizar melhor as lesões, gerando dois benefícios: redução das reconvocações desnecessárias por somação de densidades (resultados falsos positivos) e aumento da taxa de detecção de câncer. Dito de outra maneira a tomossíntese é uma mamografia melhor porque aumenta a sensibilidade e especificidade do exame e apresenta enorme potencial para substituir a mamografia digital no rastreamento para o câncer de mama.

REVISÃO DA LITERATURA

A maioria dos trabalhos sobre tomossíntese é baseada em duas metodologias: estudos prospectivos pareados, principalmente europeus, nos quais todas as participantes realizam a mamografia digital e a tomo, com interpretação independente dos exames; nesses casos a mulher é o seu próprio controle. Os estudos prospectivos pareados mais importantes foram o OBST (Oslo Tomosynthesis Screening Trial), como parte do programa de rastreamento nacional da Noruega e que incluiu 12.631 mulheres com idade de 50-69 anos e rastreamento bienal. A tomossíntese aumentou a taxa de detecção de câncer em 1,9 por 1.000 exames de rastreio (aumento relativo de 27%) e reduziu a taxa de reconvocação em 15%. No STORM (Screening with Tomosynthesis OR standard Mammography), realizado na Itália, com 7.292 mulheres e idade de 48 a 71 anos,

o aumento da taxa de detecção de câncer com a tomossíntese foi de 2,7 ca por 1.000 (aumento relativo de 34%), com redução de 17% na taxa de reconvocação. Finalmente, o MBTST (Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial), realizado na Suécia, com 7.500 mulheres, idade de 40-74 anos e rastreamento de 18/18 meses até 55 anos e bienal após os 55 anos, diferiu dos anteriores por usar apenas uma incidência na tomossíntese (a oblíqua mediolateral) e 2 incidências habituais na MD. A taxa de incremento na detecção de câncer com a tomo foi de 2,6 ca/1.000 rastreios (aumento relativo de 43%). Neste trabalho, foi observado aumento no número das reconvocações, provavelmente por ter sido utilizada apenas uma incidência na Tomo.

A outra metodologia usada nos trabalhos de tomossíntese foram os estudos retrospectivos (não pareados), principalmente americanos, nos quais a tomossíntese combinada à MD é comparada com a mamografia de diferente coorte ou época (comparação histórica). Dentre esses trabalhos destacamos a análise retrospectiva multicêntrica (13 instituições, 139 radiologistas), realizada por Friedewald e colaboradores com 173.663 mulheres que realizaram tomossíntese combinada com MD. A taxa de aumento na detecção de câncer com a adição da tomossíntese foi de 1,2 por 1.000 rastreios (aumento relativo de 29%), com redução de 15% nas reconvocações.

Em uma das metanálises publicadas que incluiu 17 estudos europeus e americanos e comparou o desempenho da TOMO + MD vs MD sozinha no rastreamento para o câncer de mama, mostrou que a taxa de incremento na detecção de câncer foi de 1,6 Ca por 1.000 rastreios, sendo maior na Europa (+ 2,4/1.000), onde o rastreamento é bienal e menor nos Estados Unidos (+1,1 /1.000), onde o rastreamento é anual. A redução da taxa de reconvocações falso positivas foi de 2,2%, sendo maior nos Estados Unidos, onde a taxa de reconvocação usualmente é usualmente mais alta que na Europa.

Estudo	Taxa de detecção de câncer		Incremento /1000	Aumento relativo de câncer	Taxa de Reconvocação
	TM+ MD	MD sozinha			
Skaane (Oslo) prospectivo pareado	8/1000	6,1/1000	+ 1,9	+ 27%	- 15%
Ciatto (Itália) prospectivo pareado	8,1/1000	5,3/1000	+ 2,7	+ 34%	- 17%
Lang (Suécia) prospectivo pareado	8,9/1000	6,3/1000	+ 2,6	+ 43%	aumentoU
Friedewald (USA) retrospectivo	5,4/1000	4,2/1000	+ 1,2	+ 29%	- 15%
Marinovich metanálise			+ 1,6		- 2,2%

Tabela 1

Todos os trabalhos acima apresentados foram baseados em dados obtidos a partir de uma única rodada de rastreamento com a tomossíntese (rodada prevalente). Mais recentemente, surgiram publicações que analisaram o desempenho da modalidade nos anos subsequentes (rodadas incidentes). O trabalho de Conant e colaboradores é uma análise retrospectiva que avalia a performance da tomossíntese em 5 anos de rastreamento consecutivo (9/2011 a 9/2016) e compara com um ano de rastreamento com MD, em uma população de 29.310 mulheres, que realizaram 67.350 exames. Até hoje é o maior estudo em termos de informações coletadas nas rodadas subsequentes de rastreamento com tomossíntese. A taxa de reconvocação foi significativamente menor com a tomossíntese ao longo dos 5 anos (8,0% vs 10,4%), enquanto que a taxa de detecção de câncer, embora tenha se mantido maior com a tomossíntese em todas as rodadas subsequentes (6,0/1000 vs 5,1/1000), não apresentou diferença estatisticamente significativa. Na análise estratificada, com ajustes para idade, raça e densidade mamária, a taxa de reconvocação, a taxa de recomendação de biópsia e o VPP1 foram todos melhores para a TM do que para a mamografia sozinha.

Nos últimos 2 anos, foram publicados estudos randomizados comparando TM vs MD. Talvez o mais importante seja o TOSYMA (Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography for the detection of invasive breast cancer), que é um estudo prospectivo controlado randomizado multicêntrico (17 unidades de rastreamento), com mais de um fabricante do aparelho, realizado em uma população do programa nacional de rastreamento na Alemanha. Incluiu 99.689 mulheres dos 50-69 anos, randomizadas para TOMO + mamografia 2D sintetizada (n=49.804) versus MD sozinha (n=49.830). Os desfechos primários foram a taxa de detecção de câncer invasivo no rastreamento nos dois grupos e a taxa de carcinoma invasivo de intervalo, que será avaliada após 2 anos (TOSYMA-2). Os dados iniciais foram publicados em maio de 2022 e mostraram que a taxa de detecção de câncer invasivo foi significativamente maior nas mulheres rastreadas com TOMO + MS em relação aquelas rastreadas apenas com MD: 7,1 ca /1.000 exames vs 4,8 ca/1000 exames, com incremento de 2,3 Ca/1000 (aumento relativo de 48 %). Além disso, foi observado aumento na taxa de cânceres invasivos com tamanho até 2,0 cm (tumores T1) no grupo da Tomo: 5,1 vs 3,0/1000, com incremento de 2,2/1000 rastreios.

Existem questionamentos sobre os resultados a longo prazo da tomossíntese no rastreamento, principalmente no tocante à redução da taxa de mortalidade. Como em nenhum trabalho sobre tomossíntese, a redução de mortalidade foi desfecho primário, o impacto da tomossíntese a longo prazo tem sido avaliado pela taxa de carcinoma de intervalo (CI). A literatura atual, que inclui trabalhos americanos e europeus não mostra

redução da taxa de CI pela tomossíntese, como demonstrado na metanálise realizada por Houssami e colaboradores, que incluiu 5 estudos prospectivos não randomizados, que não apresentaram diferença significativa na taxa de carcinoma de intervalo.

Finalmente, as limitações da tomossíntese incluem custo, aumento do tempo de interpretação e dose maior de radiação. O exame com tomossíntese inclui sempre a mamografia 2D (método COMBO) por ser esta necessária para avaliação de calcificações agrupadas, visão panorâmica das mamas e comparação com exames anteriores. O aumento da dose de radiação acarretado com esta combinação foi, inicialmente, motivo de rejeição ao uso da tomo no rastreamento. Para resolver esse impasse foi criada a mamografia 2D sintetizada (MS), a partir dos cortes da tomossíntese, que evita a aquisição da mamografia 2D convencional e reduz em cerca de 40% a dose do exame combinado. A metanálise realizada por Alabousi e colaboradores incluiu 42 estudos até 04/2020 que compararam MS vs MD no rastreamento com tomossíntese e concluiu que a MS + tomo e a MD + tomo são equivalentes no rastreamento, embora a mamografia sintetizada tenha menor resolução que a MD.

DISCUSSÃO

A tomossíntese ou mamografia 3 D é uma nova modalidade mamográfica que permite a reconstrução volumétrica da mama a partir da aquisição de múltiplas imagens mamográficas de baixa dose de radiação. Seu maior benefício é reduzir a sobreposição tecidual dentro da mama, o que permite aumentar a detecção de câncer invasivo e reduzir o número de reconvoções desnecessárias geradas por artefatos de superposição tecidual e o método vem substituindo a MD no rastreamento para o câncer de mama em vários centros mundiais. Existem evidências científicas suficientes na literatura sobre os benefícios da tomossíntese no rastreamento, incluindo estudos prospectivos pareados, estudos retrospectivos não pareados, metanálises e estudos randomizados. Todos mostram que a tomossíntese é superior à MD, embora a magnitude dos seus benefícios dependa do cenário do rastreamento. O aumento na taxa de detecção de câncer é maior nos países onde o rastreamento é bienal (como na Europa), enquanto que a redução na taxa de reconvoção é mais acentuada onde ela costuma ser mais alta (como nos Estados Unidos, onde se faz leitura única dos exames).

Também já temos estudos mostrando que os benefícios da tomossíntese se mantêm em rodadas além da prevalente (rodadas incidentes) e que os tumores detectados só por tomossíntese são pequenos (menores em relação aqueles detectados na MD), e, em geral, de baixo grau histológico e com linfonodos negativos. E, finalmente, a publicação de um importante estudo randomizado e multicêntrico (TOSYMA), que

demonstrou aumento absoluto na detecção de carcinomas invasivos T1 com a tomossíntese.

A despeito de todos esses dados coletados em diferentes países sobre a superioridade da tomossíntese versus a MD no rastreamento, questionam-se resultados a longo prazo da modalidade e qual seria seu impacto na redução da mortalidade. Entretanto, a redução de mortalidade não foi desfecho primário em nenhum dos trabalhos publicados até hoje sobre tomossíntese no rastreamento porque levaria décadas para avaliar esta resposta e o método se tornaria obsoleto ao final deste hipotético estudo. Os estatísticos sugerem “surrogate markers”, como taxa de carcinoma de intervalo: reduzindo a taxa de CI, deve reduzir a mortalidade. A literatura atual não mostra redução da taxa de carcinoma de intervalo com a tomossíntese, mas devemos lembrar que o CI é um evento raro e todos os trabalhos publicados apresentaram amostragem pequena. Ademais, os tumores de intervalo costumam ser agressivos, com crescimento rápido e provavelmente serão melhor diagnosticados no rastreamento com ressonância magnética.

A dose maior da tomossíntese foi resolvida com o advento da mamografia 2D sintetizada, que, embora com menor resolução da mamografia 2D standard, foi considerada equivalente no rastreamento quando adicionada à tomossíntese.

Em resumo, tomossíntese é uma mamografia que aumenta a detecção de carcinomas invasivos pequenos, de estágio menor (principalmente T1), com linfonodos negativos, e, ao mesmo tempo, reduz os resultados falsos positivos na rodada prevalente e turnos subsequentes. Portanto, a tomossíntese tem impacto positivo no rastreamento mamográfico porque deve reduzir a incidência de carcinomas avançados e, potencialmente, apresentar efeitos positivos na redução da mortalidade.

CONCLUSÃO

A tomossíntese deve substituir a mamografia digital no rastreamento para o câncer de mama?

Resposta: SIM

**A tomossíntese deve substituir a mamografia digital
no rastreamento para o câncer de mama?**

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 71,4% SIM | 28,6% NÃO

Vera L N Aguillar

Médica radiologista e coordenadora do grupo de radiologia mamária do Hospital Sírio-Libanês.

BIBLIOGRAFIA:

- Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population based screening program. *Radiology* 2013;267(1):47-56
- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;583-589
- Zackrisson S, Lang K, Rosso A, et al. One view breast tomosynthesis versus two view mammography in the Malmo Breast T:1493-1503. *Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based diagnostic accuracy study.* *Lancet Oncol* 2018;19
- Friedewald S, Rafferty E, Rose S et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis in Combination with Digital Mammography. *JAMA* 2014;311(24):2499-2507
- Marinovich M, Hunter K, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer using Tomosynthesis or Mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall rate. *J Natl Cancer Institute* 2018;110 (9): 942
- Conant E, Zuckerman S, McDonald E et al. Five Consecutive Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Outcomes by Screening Year and Round. *Radiology* 2020;295:285-293
- Heindel W, Weigel S, GerBJ, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncology* 2022; vol 23: may
- Houssami N, Zackrisson S, blazek K et al. Meta-analysis of prospective studies evaluating cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *European Journal of Cancer* 2021; 148:14-23
- Alabouse et al. *J Natl Cancer Inst* 2021;1:11
- Dang P, Wang A, Senpati G et al. et al. Comparing Tumor Characteristics and Rates of Breast Cancers Detected by Screening DBT and FFDM. *AJR* 2020;214:1-6

O RASTREAMENTO DE PACIENTES COM MAMA Densa Deve Ser Diferenciado?

Eduardo de Faria Castro Fleury

O câncer de mama configura uma das principais causas de morte por câncer em mulheres no Brasil, concorrendo com o câncer ginecológico em algumas faixas etárias. Infelizmente, não há como evitar a manifestação da doença atualmente, no entanto a prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais para minimizar os efeitos do câncer na paciente. O rastreamento é o método mais eficiente com este objetivo, realizado pela mamografia. Métodos complementares como ultrassonografia e ressonância magnética podem auxiliar em casos específicos, como alto risco pessoal e em mamas densas.

As mamas densas são consideradas um desafio diagnóstico para os radiologistas, pelo fato de poder obscurecer eventuais lesões e retardar o diagnóstico de uma lesão maligna. Na reunião científica “Rastreamento do Câncer de Mama” foram abordadas as principais estratégias, vantagens, e limitações dos métodos de rastreamento para estes padrões de mamas.

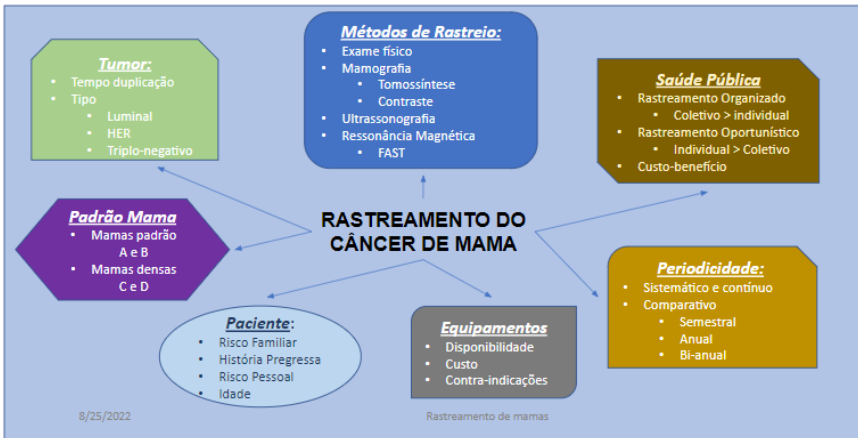
OS PROGRAMAS DE RASTREAMENTO

Os programas de rastreamento podem ser organizados ou individualizados. Os programas organizados têm abrangência populacional onde deve oferecer de forma igualitária o exame para todas as pacientes que preencham os critérios de elegibilidade. Para isto, deve-se considerar que a doença seja um problema de saúde pública, que a história natural seja bem conhecida, com estágio pré-clínico bem definido. Os benefícios do diagnóstico precoce devem ser maiores que a manifestação natural da doença, além dos métodos diagnósticos serem disponíveis, aceitáveis e confiáveis. Por fim, o custo deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado. Vale ressaltar que o rastreamento é contínuo e sistemático. Já nos programas individualizados, o indivíduo não depende do estado para realizar. Nestes casos, o médico assistente e o paciente devem decidir de forma individualizada qual a melhor estratégia para o rastreamento. A figura 1 aponta algumas características dos rastreamentos.

reduz a mortalidade em cerca de 30-40% pelo câncer de mama, e que o valor economizado nestes tratamentos é suficiente para patrocinar o programa de rastreio a nível populacional.

CONCEITOS DE MAMAS DENSAS

A eficiência dos programas de rastreamento está diretamente relacionada à densidade mamária. Segundo a última edição do léxico BI-RADS, as mamas podem ser classificadas em 4 padrões de densidade, onde os padrões A e B representam mamas lipossustituídas, e os padrões C e D representam mamas densas. Nas mamas densas, a sensibilidade da mamografia para detectar nódulos é reduzida, e a associação com métodos complementares pode melhorar a acurácia diagnóstica de lesões obscurecidas pelo parênquima. Nestes casos, mamografia com tomossíntese, ultrassonografia e ressonância magnética são alternativas para o complemento do rastreio.



RELAÇÃO ENTRE IDADE, DENSIDADE MAMÁRIA E PREVALÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA

Com o passar do tempo, a densidade mamária é modificada devido à lipossustituição fisiológica do parênquima. Até os 50 anos, há prevalência populacional do padrão denso nas mamas, enquanto nas pacientes acima dos 60 anos, há prevalência dos padrões lipossustituídos. Já em relação ao câncer de mama, a maior prevalência do câncer é em pacientes acima de 60 anos. Em estudo populacional de pacientes chinesas promovido pelo grupo de Yu Ji (2021) foi observado que a intersecção entre a redução da densidade mamária e o aparecimento do câncer de mama se deu entre as pacientes com 55 a 59 anos.

Já em estudo populacional publicado no Nigerian Journal of Sur- 333

gery, os autores encontraram prevalência de câncer de mama com perfis imuno-histoquímicos triplo negativos e HER2 positivos em pacientes abaixo de 50 anos, e com perfis do tipo luminal A e luminal B predominando em pacientes acima de 60 anos.

Pelo tempo de duplicação celular e limitações quanto à qualidade de imagem, os programas de rastreamento por imagem são mais eficientes nos cânceres de padrão luminal.

TOMOSSÍNTESE

A tomossíntese é um método complementar à mamografia convencional. A tomossíntese é uma evolução natural da mamografia. Os estudos demonstram que a associação da tomossíntese com a mamografia permite o diagnóstico adicional de 1 a 2 cânceres para cada 1.000 mulheres rastreadas. Os cânceres diagnosticados geralmente se manifestam por distorções arquiteturais e correspondem a carcinomas luminais. Vantagens: redução de reconvocações em relação à mamografia convencional.

Desvantagens: disponibilidade, limitações quanto ao posicionamento mamográfico, armazenamento, tempo de leitura e tempo de aquisição maiores, e custo elevado.

ULTRASSONOGRRAFIA

O complemento ultrassonográfico no rastreamento de mamas densas permite o diagnóstico complementar de 0.4 a 22.4 cânceres para cada 1.000 mulheres rastreadas. O rastreamento ultrassonográfico de mamas densas como complemento à mamografia é recomendado pela EUSOBI (European Society of Breast Imaging), pela CACA (Chinese Anti-Cancer Association) e pela Japanese Breast Cancer Society.

A ultrassonografia automatizada é promissora para o rastreamento do câncer de mama, pois torna o método reproduzível e disponível para comparação com a mamografia.

Vantagens: disponibilidade e custo, diferente física de aquisição de imagem em relação à mamografia, não utiliza radiação ionizante, e por fim permite a detecção de cânceres triplo-negativos caracterizados como pequenos nódulos.

Desvantagens: dificuldade na reprodutibilidade dos resultados, é um método operador dependente, e a presença de resultados falso-positivos. Os resultados falso-positivos são indesejados pela necessidade de estudos complementares como biópsias e cirurgias em lesões benignas como achados incidentais em pacientes assintomáticas.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A Ressonância Magnética é o método mais sensível e acurado

para a detecção de câncer de mama. Os estudos apontam que a ressonância magnética detecta cerca de 16.5 cânceres para cada 1.000 mulheres rastreadas. Os estudos ainda apontam que o rastreamento por ressonância magnética reduz a incidência de cânceres de intervalo pela metade. No entanto, o alto custo e a utilização do meio de contraste são fatores limitantes para a adoção do método como estratégia de rastreamento populacional. O uso contínuo do agente de contraste endovenoso, o Gadolínio, está relacionado com o desenvolvimento de uma complicação conhecida como Fibrose Nefrogênica Sistêmica.

Vantagens: a ressonância magnética permite avaliação morfológica e funcional das lesões em imagens multiplanares, com resultados reprodutíveis. A ressonância magnética, assim como a ultrassonografia, permite o diagnóstico complementar de carcinomas triplo-negativos.

Desvantagens: tem aceitação apenas de 59% das pacientes convidadas para o complemento, sua disponibilidade é reduzida em um país continental com desigualdades sócio-econômicas, e apresenta tempo de estudo e custo elevados quando comparada com os demais métodos. Assim como o ultrassom, pode apresentar resultados falso-positivos. Há ainda a possibilidade de resultados falso-negativos especialmente em mamas com padrão de realce de fundo do parênquima dos tipos moderado e acentuado.

CONCLUSÃO

O rastreamento de pacientes com mama densa deve ser diferenciado?

Sim, as mamas densas se beneficiam do estudo complementar com ultrassonografia nas pacientes elegíveis para os programas de rastreamento populacional, especialmente nas idades acima de 50 anos onde há maior prevalência do câncer de mamas.

O rastreamento de pacientes com mama densa deve ser diferenciado?

OPINIÃO DA REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 88,4% SIM | 11,6% NÃO

Eduardo de Faria Castro Fleury

Professor de Diagnóstico por Imagem Centro Universitário São Camilo; Coordenador do serviço de Diagnóstico Mamário IBCC; Membro Titular Colégio Brasileiro de Radiologia; Diploma Europeu em Diagnóstico Mamário; Doutorado e Pós Doutorado pela Santa Casa de São Paulo.

BIBLIOGRAFIA:

- Caitlin Maloney, Shirlene Paul, Jordan Lieberenz, Mia Alyce Levy, Lisa Stempel, Rosalinda Alvarado. Breast density changes over time: Frequency, patterns, and practice implications. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) e18772-e18772. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18772
- Ji Y, Li B, Zhao R, Zhang Y, Liu J, Lu H. The relationship between breast density, age, and mammographic lesion type among Chinese breast cancer patients from a large clinical dataset. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):43. Published 2021 Mar 8. doi:10.1186/s12880-021-00565-9
- Hendrick RE, Monticciolo DL, Biggs KW, Malak SF. Age distributions of breast cancer diagnosis and mortality by race and ethnicity in US women. *Cancer*. 2021;127(23):4384-4392. doi:10.1002/cncr.33846
- Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of Immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use. *Niger J Surg*. 2018;24(2):100-106. doi:10.4103/njs.NJS_2_18
- Conant EF, Zuckerman SP, McDonald ES, et al. Five Consecutive Years of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Outcomes by Screening Year and Round. *Radiology*. 2020;295(2):285-293. doi:10.1148/radiol.2020191751
- Yang L, Wang S, Zhang L, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):499. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s12885-020-06992-1
- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1903986

LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS EM PACIENTES SEM LESÃO MAMÁRIA - A BIÓPSIA EXCISIONAL É MELHOR QUE A PERCUTÂNEA ?

*Simone Elias, Lais Toloni, Natalia M Cordeiro
e Beatriz Daou Verenhitch*

Neste texto vamos discutir sobre quando e como abordar linfonodopatias na ausência de câncer de mama.

A linfonodopatia pode ser um achado no exame clínico das axilas, um achado ecográfico ou um achado mamográfico. Linfonodos axilares são habitualmente identificados na incidência mediolateral oblíqua em mamografias de rastreamento, assim o achado de linfonodopatia é mais frequente neste exame.

Linfonodos axilares típicos são estruturas pequenas e ovais, com centro translúcido devido à gordura hilar. Os linfonodos anormais têm alta densidade, ausência de gordura no hilo e forma arredondada, irregular ou indefinida.

A linfonodopatia pode ser decorrente de causas benignas e malignas. A causa maligna mais comum é a metástase do câncer da mama - geralmente um tumor na mama é identificado na mamografia. O carcinoma oculto da mama que se manifesta por uma metástase axilar é raro e representa menos de 1% dos cânceres primários da mama no momento do diagnóstico.

No entanto, a linfonodopatia também pode ser decorrente de outras metástases, tais como linfomas, melanoma, câncer de estômago, ovário, pulmão e melanoma.

Causas benignas de linfonodopatia axilar com mamografia negativa incluem processos inflamatórios sistêmicos (sarcoidose, histiocitose), doenças infecciosas (tuberculose, HIV, sífilis secundária), doenças do colágeno (lúpus), causas inflamatórias locais (abscessos da axila, mama e membro superior homolateral, como síndrome arranhadura do gato) e ainda outras causas (implantes de silicone, tatuagens).

O quadro 1 orienta qual categoria BI-RADS® deve ser colocada no relatório de acordo com a linfonodopatia identificada na mamografia, associada a dados clínicos da paciente.

LINFO NODO PATIA UNILA TERAL	Categoria BI-RADS® 4	Categoria BI-RADS® 2
	carcinoma oculto da mama, linfoma, melanoma metastático, câncer de ovário, outras metástases	Causas inflamatórias: inflamação da mama, axila, braço, mão doença da arranhadura do gato pós-vacinal
LINFO NODO PATIA BILATE RAL	Categoria BI-RADS® 1	Categoria BI-RADS® 1
	Causas infecciosas (HIV, sífilis secundária) Causas inflamatórias (sarcoidose, LES)	SE linfoma conhecido (colocar nota sobre a etiologia da adenopatia SE ACHADO NOVO sem outra causa aparente, colocando nota sugerindo pesquisa para linfoma

Quadro 1 - BI-RADS® e LINFONODOPATIAS
(com mamografia NEGATIVA)

A ecografia da região axilar é o melhor método de imagem utilizado para avaliar um linfonodo anormal detectado em uma mamografia negativa. Na ecografia o linfonodo normal apresenta um córtex hipoecogênico fino e hilo ecogênico. Alguns sinais que sugerem malignidade são o espessamento focal do córtex, a endentação do hilo e particularmente a obliteração do mesmo. Entretanto, para um diagnóstico preciso muitas vezes é necessária uma punção ou biópsia sob orientação ultrassonográfica. Diferentes critérios de imagem devem ser utilizados para avaliar a indicação de uma biópsia. Alguns destes critérios estão enumerados no quadro 2.

ACHADOS US EM LINFONODOS ANORMAIS		
TAMANHO	AUMENTO DE DIÂMETRO	
FORMATO	ARREDONDAMENTO	
ECOGENICIDADE	CÓRTEX MUITO HIPOECÓICO	
ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS	ESPESSEAMENTO CORTICAL	UNIFORME X EXCÊNTRICO
	COMPRESSÃO HILAR	UNIFORME X EXCÊNTRICO
	INDENTAÇÃO HILAR	"MORDIDA " CONVEXA
	DESLOCAMENTO HILAR	
	OBLITERAÇÃO HILAR	
	PERDA DA CÁPSULA EXTERNA ECOGÊNICA E MARGENS ANGULARES	

Existem classificações que auxiliam na avaliação do grau de suspeição, mas nenhuma com acurácia suficiente para evitar um procedimento invasivo desnecessário. Essas classificações baseiam-se na presença ou ausência de metástase de câncer de mama, a principal causa da linfonodopatia axilar.

Assim, o grande desafio no diagnóstico ultrassonográfico destes linfonodos atípicos (nos quais se observam córtex e hilo em variadas formas) está em avaliar quais podem corresponder a:

- estágios iniciais de doença metastática da mama (casos estes responsáveis pela maior proporção de falsos negativos)
- metástases de outros sítios primários
- linfonodos reacionais.

Com o objetivo de estimar a suspeição baseada na imagem, muitos autores elaboraram classificações envolvendo a espessura do córtex.

Cho e col. categorizaram as imagens em 5 graus: sendo o grau 1, linfonodos com córtex $\leq 1,5\text{mm}$; grau 2 $>1,5$ e $\leq 2,5\text{mm}$; grau 3, $>2,5\text{mm}$ e $\leq 3,5\text{mm}$; grau 4, $> 3,5\text{mm}$ e hilo intacto e grau 5, $>3,5\text{mm}$ e ausência de hilo. Concluíram que esta classificação é eficaz na pesquisa de metástase, sendo que a espessura do córtex acima de 2,5 mm indica estudo citológico ou histológico.

Bedi e col. formularam uma classificação semelhante, dividindo as imagens em 6 tipos: tipo 1, sem córtex visível; tipo 2, córtex $\leq 3\text{mm}$; tipo 3, córtex $> 3\text{mm}$; tipo 4, córtex inteiramente lobulado; tipo 5, com lobulação focal e tipo 6, completamente hipocogênico, sem hilo. Consideraram suspeitos e com indicação de biópsia os linfonodos tipos 5 e 6, as alterações reacionais foram frequentes no tipo 3, enquanto o tipo 4 foi denominado provavelmente benigno pois englobou a maior parte dos resultados falso negativos.

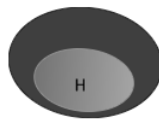
Figura 1 - Linfonodos segundo a classificação ecográfica de Bedi et al (2008)



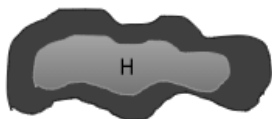
Linfonodo tipo 1 – linfonodo sem córtex visível (hilo = H)



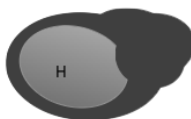
Linfonodo tipo 2 – córtex fino ($\leq 3\text{mm}$) e uniforme ao redor do hilo



Linfonodo tipo 3 – córtex $\geq 3\text{mm}$ e uniforme



Linfonodo tipo 4 – córtex inteiramente lobulado



Linfonodo tipo 5 – lobulação focal em córtex devido a depósito metastático (T)

Mainiero e col. usaram 3mm como ponto de corte para espessura cortical, além da presença ou não de lobulação e ausência de hilo. Já Deurloo e colaboradores usaram medida acima 2,3mm como fator preditor de metástase.

Nota-se que a espessura cortical usada como ponto de corte para predição de doença metastática varia bastante na literatura, assim como a sensibilidade e especificidade do exame em função do valor escolhido. Frente a este fato, alguns autores optam por utilizar como critério de suspeição a relação córtex/hilo maior do que 1, ao invés do valor absoluto do córtex

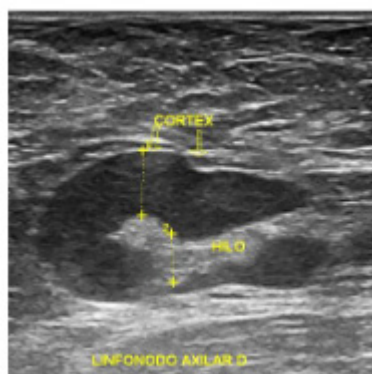


Figura 2 - Ecografia de linfonodo com cortical espessada focalmente e relação córtex/hilo >1 (linfonodo suspeito)

Moore e col. observaram que a combinação de linfonodos alterados e normais em um mesmo exame seria um critério importante; em seu estudo linfonodos com espessamento cortical não associados a linfonodos normais corresponderam aos casos falso-positivos.

A vascularização do linfonodo estudada ao Doppler segue basicamente dois padrões, o central, com sinal vascular único hilar ou sinais dispersos distribuídos no centro do órgão, e o periférico, no qual se observa sinal linear seguindo a periferia dele. A vascularização periférica é mais frequente em linfonodos metastáticos, enquanto o padrão central é mais encontrado na ausência de malignidade. Os índices de resistência, pulsatilidade e velocidade no pico sistólico não diferem em linfonodos malignos ou benignos quando os mesmos são axilares, entretanto a relevância destes dados já foi comprovada em estudos de linfonodos cervicais. A importância do uso do Doppler como critério diagnóstico se dá quando associado a outras características morfológicas e não como critério isolado.

Uma vez identificado o linfonodo atípico e optado por realizar

um procedimento invasivo, pode-se dispor da punção com agulha fina (PAAF) ou da biópsia com agulha grossa (BAG ou “core biopsy”).

A agulha deve ser direcionada para a cortical do linfonodo, uma vez que os vasos linfáticos aferentes (que drenam a linfa da mama) entram pela cortical e é nesta estrutura anatômica do órgão que existe o depósito de células metastáticas. No hilo encontram-se o linfático eferente, uma arteríola e uma vênula, devendo este ser evitado para minimizar acidente de punção.

Balasubramanian et al realizaram uma metanálise da acurácia diagnóstica da PAAF e da BAG guiadas por ultrassonografia no diagnóstico da metástase axilar do câncer da mama. De 162 estudos, apenas 6 foram incluídos, com um total de 1.353 mulheres. Concluíram que BAG foi superior (sensibilidade 88% versus 74%), ambos (PAAF e BAG) apresentaram alta especificidade (100% - negativo em mulheres sem metástase axilar), sendo que a taxa de complicações foi maior para BAG (7,1% versus 1,3%) e foi necessário repetir o procedimento com maior frequência na PAAF (4,0 versus 0,5 %). Concluíram que a BAG foi superior PAAF para estadiamento axilar em mulheres com câncer de mama

Dialani et al utilizam o critério da presença de câncer ou não na paciente para considerar um linfonodo mais ou menos suspeito além de critérios morfológicos.

Assim, linfonodos axilares ou intramamários com cortical maior ou ≥ 3 mm em uma paciente com câncer de mama concomitante já é indicativo de investigação, ao passo que na paciente sem câncer de mama concomitante, o limite para biópsia é uma cortical ≥ 5 mm ou perda de hilo gorduroso. Nesta casuística, o linfoma foi responsável por 40% das malignidades entre as biópsias realizadas das adenopatias.

Outra metanálise, realizada por Pyo e colaboradores avaliou a precisão diagnóstica da PAAF e da BAG dos linfonodos em mulheres com câncer de mama. Esses procedimentos foram avaliados em um total de 4.864 mulheres de 67 estudos. Concluíram que a PAAF e a BAG guiadas por US são ferramentas diagnósticas úteis nas avaliações pré-operatórias de linfonodos axilares suspeitos em pacientes com câncer de mama e que a precisão diagnóstica dos métodos de PAAF (por esfregaço ou cell-block) são semelhantes e a acurácia diagnóstica da BAG é maior do que a PAAF.

O estudo mais direcionado para a avaliação de linfonodopatia axilar que excluiu mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado foi o de Fujioka et al. A casuística incluiu 3.600 mulheres examinadas por US sendo que 152 foram diagnosticadas com adenopatia e submetidas a PAAF ou BAG. Destas 152, 97 apresentavam câncer de mama recém-diagnosticado (n=90), ou recorrência em linfonodo axilar dentro do primeiro ano do diagnóstico do câncer da mama (n=7). Ao final, 55 pacientes (sendo 47 mulheres e 8 homens) foram incluídos. Neste estudo 34 pacientes

(61,8%) foram diagnosticados com malignidade no linfonodo biopsiado, sendo 22 (40%) PAAF e 33 (60%) BAG. As características ultrassonográficas mais relacionadas à presença de malignidade no linfonodo foram cortical espessada, diâmetros maiores no eixo curto e longo e ausência de hilo ($p < 0,05$). O desempenho diagnóstico de PAAF e BAG foi excelente. Para PAAF a sensibilidade, especificidade e precisão foi respectivamente de 0,909, 0,900 e 0,917 e para BAG foi de 0,958, 1,000 e 0,970. Concluem que PAAF e BAG guiados por US desempenham um papel importante no diagnóstico e manejo de pacientes com linfadenopatia axilar.

Pode-se concluir então que o estudo dos linfonodos atípicos (com câncer de mama concomitante ou não) pode ser realizado com PAAF ou BAG.

No entanto, convém ressaltar que o material de biópsias de linfonodos de mulheres com adenopatia e sem câncer de mama concomitante, deverá ser encaminhado para citologia/histologia no intuito de avaliar câncer metastático e citometria de fluxo para pesquisa de linfoma, já que essa é a maior causa de malignidade em linfonodopatias na ausência de câncer de mama.

LINFONODOS AXILARES SUSPEITOS EM PACIENTES SEM LESÃO MAMÁRIA - A BIÓPSIA EXCISIONAL É MELHOR QUE A PERCUTÂNEA ?

Não.

A biópsia por agulha grossa guiada por US possui acurácia para esclarecer a etiologia dos linfonodos de mulheres com adenopatia e sem câncer de mama concomitante. O material da biópsia deverá ser encaminhado para histologia no intuito de avaliar câncer metastático e citometria de fluxo para pesquisa de linfoma

Linfonodos axilares suspeitos em pacientes sem lesão mamária - a biópsia excisional é melhor que a percutânea ?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 88,4% SIM | 11,6% NÃO

Simone Elias

Mastologista e Professora Orientadora do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

Lais Toloni

Mestranda da disciplina de Mastologista e Professora Orientadora do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

Natalia M Cordeiro

Mestranda da disciplina de Mastologista e Professora Orientadora do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

Beatriz Daou Verenhitch

Doutoranda da disciplina de Mastologista e Professora Orientadora do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia da EPM/Unifesp

BIBLIOGRAFIA:

- Balasubramanian L, , Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, , Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Research* 2017; 19(Suppl 1) PB.4
- Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR* 2008;191(3):646-52.
- Chen MY, Gillanders WE. Staging of the Axilla in Breast Cancer and the Evolving Role of Axillary Ultrasound. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2021;13:311-323://doi.org/10.2147/BCTT.S273039
- Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR* 2009; 193:1731-1737.
- Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdés Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1068-73.
- Dialani V, Westra C, Venkataraman S, Fein-Zachary V, Brook A, Mehta T. Indications for biopsy of imaging-detected intramammary and axillary lymph nodes in the absence of concurrent breast cancer. *Breast J*. 2018;00:1-7.
- Fujioka, T.; Mori, M.; Kubota, K.; Yamaga, E.; Yashima, Y.; Oda, G.; Nakagawa, T.; Onishi, I.; Ishiba, T.; Tateishi, U. Clinical Usefulness of Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration and Core Needle Biopsy for Patients with Axillary Lymphadenopathy. *Medicina* 2021, 57, 722.

- Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR* 2010;195(5):1261-7.
- Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, Weisinger K, Romond E, Samayoa LM. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol.* 2008;81(968):630-6.
- Pyo JS, Jung J, Lee SG, Kim NY, Kang DW. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology and Core-Needle Biopsy in the Assessment of the Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer - A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(9):717. Published 2020 Sep 18. doi:10.3390/diagnostics10090717
- Süreyya Burcu Görkem, Avice M. O'Connell. Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18:473-479.

**TUMORES
LOCALMENTE
AVANÇADOS**

INTRODUÇÃO

Fábio Bagnoli e Bruno Carelli

A reunião de consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo (SBMSP) sobre TUMORES LOCALMENTE AVANÇADOS (TLA) abordou temas que geram dúvidas na conduta. Reunimos cinco especialistas para responder e debater sobre cinco perguntas pré-definidas envolvendo o manejo de pacientes acometidas por tumores localmente avançados, para assim elaborarmos as diretrizes da SBM-SP.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Baseado no estadiamento do TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) TLA são os: T3, T4, N2 e N3. As indicações clássicas de terapia neoadjuvante continuam na prática clínica com intuito de tornar tumores inoperáveis em operáveis, transformar cirurgia radical em conservadora e avaliar a resposta in vivo do tumor frente ao medicamento. Estudos mais recentes demonstram o benefício em se atingir resposta patológica completa resultando em maior sobrevida livre de doença e sobrevida global e alteração da adjuvância a depender da resposta à terapia neoadjuvante. Desta forma, as indicações de neoadjuvância aumentaram mesmo em tumores de menores dimensões triplo negativos e superexpressores de HER2. Questões relacionadas aos TLA e hormonioterapia neoadjuvante, reconstrução mamária, descalonamento da cirurgia axilar, cirurgia conservadora associada à reparação mamária estão sendo cada vez mais discutidas.

Selecionamos 5 temas atuais sobre TLA e 5 especialistas para discorrerem sobre os assuntos:

Moderadores: Fábio / Bruno

Palestrantes e Temas: 1-5

Fábio Bagnoli

*Tesoureiro Adjunto da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo
Prof. Dr. da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*

Bruno Carelli

Médico mastologista da Faculdade de Medicina do ABC; Médico mastologista da BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

TODO TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO É SINÔNIMO DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

Benedito de Sousa Almeida Filho

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O carcinoma localmente avançado da mama (CLAM) corresponde a um grupo amplo e heterogêneo de tumores mamários cuja definição clássica não é uniforme na literatura quanto aos estágios que são englobados. No entanto, sua definição mais aceita tem como base o estadiamento anatômico e inclui tumores T3 N0-3 (tumores com mais de 5 cm e qualquer acometimento linfonodal); tumores N2-3 (presença de linfadenopatia regional caracterizada por linfonodos clinicamente fixos, comprometimento de linfonodos infra e supraclaviculares ou da cadeia torácica interna) independentemente do estágio do tumor; e tumores T4 N0-3 (tumores de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica ou pele, ou ambos, incluindo úlcera ou nódulos satélites, independentemente da linfadenopatia regional). De forma geral, podemos dizer que engloba os tumores com estágio clínico (EC) III e o T3N0M0 (EC IIB). Apesar de algumas referências colocarem o carcinoma inflamatório (T4d) como pertencente ao grupo do CLAM, muitas vezes ele é tratado como um grupo específico devido às suas características clinico-patológicas, prognósticas e terapêuticas únicas (neste documento específico, o carcinoma inflamatório não será o foco da discussão). O CLAM pode ainda ser classificado em operável (“largely operable”) ou inoperável (“truly inoperable”) com base na probabilidade de obter margens negativas após uma abordagem cirúrgica inicial, estando no subgrupo do CLAM operável principalmente os tumores T3N0M0 e T3N1M0.

Na literatura científica, apesar de ser considerado um grupo de tumores que não tem diferença de prevalência em relação à histologia e fenótipos moleculares, podemos identificar duas cronologias que culminam no diagnóstico avançado do câncer de mama: o CLAM por crescimento rápido, tipicamente caracterizado por tumores intrinsecamente agressivos, triplo-negativos, HER2+, grau histológico 3 e que geralmente apresentam mutações genéticas específicas (Rhoc, Gtpase WISP3) e

o tumor localmente avançado por “negligência”, que é geralmente diagnosticado após anos da percepção clínica inicial, sendo caracterizado por tumores intrinsecamente indolentes, luminais, com histologia favorável e mais comum em pacientes idosas.

O CLAM representa um conjunto de tumores com grande importância na prática clínica pelo desafio que representam, uma vez que possuem alta taxa de falha terapêutica locorregional e sistêmica, alto risco de metástase precoce e, de novo, bem como baixos índices de sobrevida. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61% (países em desenvolvimento: 57%, países desenvolvidos: 78%). Desta forma, são estágios que exigem uma equipe multidisciplinar em pleno contato e coordenação para abordagem adequada.

EPIDEMIOLOGIA

Há grande discrepância entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento quanto aos dados epidemiológicos do CLAM. A níveis continentais, enquanto dados do CONCORD e do National Cancer Database mostram que aproximadamente 8,5% e 4-10% das pacientes na América do Norte e na Europa apresentam diagnóstico de câncer de mama em estágios localmente avançados, respectivamente; estudos epidemiológicos recentes na América Latina (Pinto et al., 2019; Almeida et al. 2022), mostram que o EC III representa 16-35% dos casos diagnosticados de câncer de mama, sem diferenças estatísticas entre os países Brasil, Argentina, Chile e Uruguai. Quanto ao panorama específico do Brasil, o estudo coorte AMAZONA (2020) mostrou que 27% dos casos de câncer de mama são diagnosticados no EC III e o cenário é pior quando são comparados os sistemas de assistência (33,5% no sistema público e 14,7% no sistema privado).

REVISÃO DA LITERATURA

Segundo as principais referências atuais, o CLAM representa uma das principais indicações da terapia sistêmica neoadjuvante. De fato, historicamente, os primeiros estudos sobre o papel da quimioterapia (QT) neoadjuvante no tratamento do câncer de mama foram realizados no contexto do carcinoma localmente avançado. Atualmente, segundo as diretrizes 2022 do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), além de tornar tumores operáveis, a terapia neoadjuvante no contexto do CLAM possibilita e facilita a realização de cirurgias conservadoras, reduz a morbidade cirúrgica da mama e/ou axila e fornece informações prognósticas importantes, especialmente quando a resposta patológica completa (pCR) é alcançada.

Considerando estudos atuais avaliando o papel da QT neoadjuvante especificamente no contexto de CLAM, temos dados que corro-

boram com estas indicações. Na coorte de Choudhary et al. (2020) que avaliou 600 pacientes com doença localmente avançada submetidas à QT neoadjuvante, foi observada uma taxa de pCR de 21%, sendo que 17% das pacientes apresentaram um downstaging que possibilitou a realização de cirurgia conservadora. No estudo de Agarwal et al. (2020), das 224 pacientes com CLAM que foram submetidas à terapia neoadjuvante, a taxa de pCR foi de 15,2% e esteve associada a melhor prognóstico. Já na coorte brasileira de Da Silva et al. (2020) que avaliou especificamente pacientes com tumor triplo-negativo localmente avançado, a pCR foi alcançada em 21,2% das 235 pacientes e esteve associada a melhor taxa de sobrevida global e específica do câncer. De fato, as diretrizes mais atuais da ASCO sobre terapia neoadjuvante (Korde et al., 2021) apresentam como sua primeira recomendação que a QT neoadjuvante é o tratamento de escolha para pacientes com carcinoma inflamatório, doença inoperável ou localmente avançada no diagnóstico inicial (nível de evidência: baixo, recomendação: forte). No contexto brasileiro, de forma semelhante, segundo as últimas recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) (Vieira et al., 2021), para aumentar a taxa de ressecabilidade, a QT neoadjuvante é o tratamento padrão para o CLAM, sendo que esta apresenta sobrevida global equivalente ao tratamento adjuvante, com a vantagem de aumentar as taxas de cirurgia conservadora e capacidade de selecionar as pacientes com melhor probabilidade de sobrevida, ou seja, aquelas que alcançam resposta patológica completa.

Mais recentemente, novos estudos, especialmente pós-pandemia COVID-19, têm trazido à tona o papel potencial da hormonioterapia (HT) neoadjuvante como alternativa para a QT neoadjuvante, especialmente para pacientes na pós-menopausa com tumores luminais de características intrínsecas menos favoráveis a responder à QT e em contexto clínico de maior risco (ex. múltiplas comorbidades). Este inclusive tem sido um foco de discussão em diretrizes internacionais mais atuais. Na 5ª edição do ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (2020): (1) A terapia sistêmica (não cirurgia ou RT) deve ser o tratamento inicial para o CLAM (nível de evidência: III); (2) As opções de terapia neoadjuvante para o CLAM RH-positivo incluem QT com antraciclina e taxano ou hormonioterapia (HT) (nível de evidência: I); (3) A escolha entre QT e HT neoadjuvante como tratamento inicial dependerá das considerações do tumor (grau, expressão de biomarcadores) e do paciente (estado menopausal, comorbidades, preferência) (nível de evidência: opinião de expert); (4) Após terapia sistêmica pré-operatória eficaz com ou sem RT, a cirurgia será possível em muitos pacientes, que consistirá em mastectomia com dissecação axilar na maioria dos casos, mas em pacientes selecionados com boa resposta, a cirurgia conservadora pode ser possível (nível de evidência: II).

Da mesma forma, as últimas diretrizes canadenses sobre tratamento neoadjuvante do câncer de mama (Gandhi et al. 2022) estabelecem que: (1) A QT neoadjuvante é o padrão de tratamento para todos os casos de CLAM, definidos como tumores T3-T4 e/ou N2-N3 e todos os casos de carcinoma inflamatório, independentemente dos biomarcadores; (2) Há uma sugestão de que carcinomas lobulares podem não responder bem à QT neoadjuvante; no entanto, na ausência de evidência nível I sugerindo o contrário (e o potencial de tumores de histologia mista), CLAM com histologia lobular ainda serão frequentemente tratados com QT neoadjuvante; (3) A HT neoadjuvante ainda não é considerada padrão de tratamento até o presente momento. No entanto, ela pode ser considerada para tumores RH-positivos HER-negativos com a preferência de evitar QT (devido a idade, comorbidades ou status funcional). Candidatas a QT que podem se beneficiar de HT neoadjuvante ao invés de QT neoadjuvante apresentam alta expressão de RE/RP e baixos índices de Ki67 ao diagnóstico, e/ou após 4 e 12 semanas do início da terapia, e/ou escores baixos em assinaturas genéticas (embora o uso de assinaturas genéticas para selecionar candidatas para HT versus QT neoadjuvante ainda esteja a nível de pesquisa até o momento).

No geral, podemos então afirmar que a quimioterapia neoadjuvante ainda é o padrão para os carcinomas localmente avançados da mama. Sua indicação e benefício são evidentes para tumores triplo-negativos, HER2-positivo e tumores luminais (especialmente para pacientes na pré-menopausa, tumor de alto grau e alto índice Ki67). Tem crescido no cenário neoadjuvante a utilização de novas terapias-alvos e da HT neoadjuvante e ainda aguardamos mais estudos sobre possíveis biomarcadores que possam nortear a escolha da melhor terapia neoadjuvante e interpretação da resposta pós-tratamento cirúrgico.

CONCLUSÃO

Todo tumor localmente avançado é sinônimo de quimioterapia neoadjuvante? **SIM**

Todo tumor localmente avançado é sinônimo de quimioterapia neoadjuvante?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

40% SIM | 60% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 56% SIM | 44% NÃO

Benedito de Sousa Almeida Filho

Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP); Mestre e Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FMB-UNESP); Membro do Centro de Avaliação em Mastologia do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP

BIBLIOGRAFIA:

- Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Mar;12(3):147-62.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer - Version 4.2022
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485-1505.
- Gandhi S, Brackstone M, Hong NJL, Grenier D, Donovan E, Lu FI, Skarpathiotakis M, Lee J, Boileau JF, Perera F, Simmons C, Joy AA, Tran WT; Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium. A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 May;193(1):1-20.

HÁ ESPAÇO PARA HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE NOS TUMORES LUMINAIS LOCALMENTE AVANÇADOS? QUAIS SITUAÇÕES?

Pedro Henrique Zavarize De Moraes, Mariela Degan Barros Battistella e Danielle R. Martin Matsumoto

INTRODUÇÃO

Sabe-se que nem sempre os tumores luminais apresentam boa resposta à quimioterapia. Somando-se o fato de que alguns tumores localmente avançados podem ser poupados de quimioterapia, surge essa importante questão da indicação de hormonioterapia neoadjuvante. Esta permite a observação in vivo da sensibilidade tumoral ao tratamento, bem como, nos casos de resposta satisfatória com redução tumoral, possibilidade de downstaging cirúrgico.

DISCUSSÃO

A definição de doença localmente avançada pode variar de acordo com a referência. A grande maioria dos ensaios clínicos coloca como localmente avançados os tumores a partir dos estádios IIB (cT3 cN0), IIIA, IIIB e IIIC. Esta discussão pode ser dividida em dois aspectos principais:

1. a taxa de resposta e downstaging cirúrgico.
2. a segurança na omissão da quimioterapia em pacientes com tumores avançados, baseado no status menopausal da mulher.

É necessário entender os motivos da neoadjuvância. Segundo o NCCN em sua versão 4.2022, abaixo estão as principais indicações de neoadjuvância (hormonal ou não) pertinentes aos tumores luminais:

1. Facilitar cirurgia conservadora mamária
2. Ganhar tempo para resultado de teste genético que pode modificar planejamento cirúrgico
3. Ganhar tempo para melhor planejamento do tratamento cirúrgico
4. Pode propiciar descalonamento cirúrgico axilar

super tratamento ou subtratamento por falhas de estadiamento clínico inicial.

TAXA DE RESPOSTA E TIPOS DE CIRURGIA

Uma grande metanálise de Spring et al publicada no JAMA em 2016 comparou uso de endocrinoterapia versus quimioterapia no cenário neoadjuvante. Foram confirmadas as taxas de resposta similares entre ambos grupos, seja clínica, radiológica ou patológica. Quando se comparou a realização de cirurgia conservadora, foi observada ausência de diferença estatística entre os dois grupos, com aparente maior benefício ao grupo submetido à hormonioterapia neoadjuvante. Nesse mesmo estudo, a comparação entre o uso de Inibidor de Aromatase (IA) com Tamoxifeno (TMX) confirmou maior benefício dos inibidores de aromatase.

O estudo GEICAM/2006-03 fase 2 randomizou aproximadamente 100 pacientes em dois braços, um com quimioterapia (ECx4 seguido de Docetaxelx4) e outro com Exemestano por 24 semanas (associado a Goserelina nas pacientes no menacme), em neoadjuvância. Cerca de metade das pacientes estavam no menacme. Foi evidenciada maior taxa de resposta (com significância estatística) nas pacientes em pré-menopausa com quimioterapia. Já nas pacientes em menopausa, a taxa de resposta foi numericamente superior nas pacientes do braço de inibidor de aromatase do que no braço quimioterapia. A taxa de descalonamento cirúrgico (mastectomia para cirurgia conservadora) para as pacientes em menopausa que receberam IA também foi comparável àquelas que receberam quimioterapia.

SEGURANÇA DE OMITIR QUIMIOTERAPIA BASEADO NO STATUS DE MENOPAUSA

Importante levar em consideração as diferenças entre as pacientes na pré-menopausa e na menopausa.

O estudo TaylorX validou o uso de Oncotype em mulheres com axila negativa. Levando-se em consideração a análise secundária, que estratifica concomitantemente o risco clínico e o status de menopausa, se nota uma redução de risco mais pronunciada com uso de quimioterapia em pacientes no menacme do que nas mulheres já no climatério. Mesmo com a maioria das pacientes do estudo apresentando-se em fase inicial da doença, a quimioterapia se faz mais importante no menacme. Outro estudo importante é uma análise exploratória do MINDACT, que avalia o resultado do emprego do Mammprint de acordo com a idade. Nesse estudo, as pacientes de risco clínico alto e risco genômico baixo foram comparadas em 2 grupos distintos: menos de 50 anos ou mais de 50 anos. No primeiro grupo de mulheres com menos de 50 anos, foi observado benefício numérico sem significância estatística com o emprego de qui-

mioterapia. Resultado não observado nas mulheres na pós-menopausa. O estudo RXponder avaliou a omissão de quimioterapia baseada no resultado do Oncotype em mulheres operadas por câncer de mama com axila positiva. Novamente observa-se que nas pacientes no menacme a quimioterapia apresenta benefícios em sobrevida. Para pacientes em menopausa o uso da quimioterapia não apresentou benefício quando o valor de Oncotype era menor do que 26.

O estudo Coralleen é um estudo fase II que testou a assinatura genética PAM-50 pré e pós neoadjuvância hormonal associado a inibidor de ciclina dependente de kinase 4/6 ou neoadjuvância quimioterápica em pacientes com tumores com receptores hormonais positivos e HER2 negativo. Esse estudo randomizou aproximadamente 50 pacientes em cada braço. A redução de risco do PAM50 pré e pós tratamento foi semelhante em ambos grupos (quimioterapia versus hormonioterapia com inibidor de ciclina dependente de kinase 4/6). Quando avaliamos resposta clínica, radiológica ou patológica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O que infere segurança da omissão de quimioterapia em grupos selecionados de pacientes, além de manutenção de boa taxa de downstaging.

CONCLUSÃO

Em pacientes com tumores luminais localmente avançados na menopausa, a terapia neoadjuvante hormonal pode ser opção segura e menos tóxica. Sobretudo naqueles tumores com perfil de maior positividade para os receptores hormonais e menor grau de diferenciação. O uso de teste genômico parece promissor na neoadjuvância, apesar de ainda não termos dados seguros para essa indicação.

Há espaço para hormonioterapia neoadjuvante nos tumores luminais localmente avançados? Quais situações?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 98% SIM | 2% NÃO

Pedro Henrique Zavarize De Moraes

Oncologista clínico do Hospital Israelita Albert Einstein; Oncologista clínico do grupo OncoClínicas São Paulo

Mariela Degan Barros Battistella

Fellow em mastologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein

Danielle R. Martin Matsumoto

Médica Mastologista - Hospital Israelita Albert Einstein; Equipe cirurgia oncológica - Hospital Municipal da Vila Santa Catarina; Coordenadora do programa de Aprimoramento em Mastologia - SBIBAE

BIBLIOGRAFIA:

- Nacional Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V4.2022*
- L. M. Spring et al., “Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis,” *JAMA Oncology*, vol. 2, no. 11. American Medical Association, pp. 1477–1486, Nov. 01, 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.
- K. Hong, L. Yao, X. Sheng, D. Ye, and Y. Guo, “Neoadjuvant therapy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR+/HER2- breast cancer: A systematic review and meta-analysis,” *Oncology Research and Treatment*, vol. 44, no. 10. S. Karger AG, pp. 557–567, Oct. 01, 2021. doi: 10.1159/000518573.
- S. Noguchi et al., “Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial,” *Lancet Oncology*, vol. 13, pp. 345–352, 2012, doi: 10.1016/S1470.
- G. Barchiesi et al., “Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 10. MDPI AG, May 02, 2020. doi: 10.3390/ijms21103528.

CARCINOMA INFLAMATÓRIO: TEMOS EVIDÊNCIA PARA REALIZAR RECONSTRUÇÃO IMEDIATA E BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA?

*Natalie Rios Almeida, Nicoli Serquiz de Azevedo,
Juliana Francisco, Larissa Scarabucci Venezian
e Fabrício Palermo Brenelli*

INTRODUÇÃO

O carcinoma mamário inflamatório (CMI) é uma entidade particularmente rara e agressiva. Seu diagnóstico é clínico e depende da presença de alterações de pele como edema, eritema e pele com aspecto de “casca de laranja” acometendo pelo menos um terço da mama, associado ao diagnóstico histológico de carcinoma invasivo (com ou sem tumor palpável), com uma evolução de até seis meses. É classificado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition como o T4d e o estadiamento final pode ser IIIB, IIIC ou IV, a depender do acometimento linfonodal e de metástase à distância que está presente em cerca de 30% destas pacientes ao diagnóstico.

A evolução no tratamento sistêmico desta doença e a padronização do chamado tratamento trimodal multidisciplinar, baseado em quimioterapia neoadjuvante seguido de mastectomia radical e radioterapia adjuvante, trouxeram uma melhora expressiva na sobrevida global desta população, hoje estimada em até 70% em 5 anos.

Por ser uma doença rara e grave, a literatura existente principalmente sobre a abordagem cirúrgica do carcinoma inflamatório é muito restrita, oferecendo baixo nível de evidência por ser baseada em artigos retrospectivos ou prospectivos observacionais com pequena quantidade de pacientes e tempo de seguimento relativamente curto.

FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma inflamatório representa apenas 1% a 5% dos cânceres de mama diagnosticados, mas é responsável por cerca de 10% das mortes por esta doença. É mais prevalente em pacientes mais jovens do

que os carcinomas não inflamatórios (59 anos versus 66 anos), nas obesas, negras e em mulheres de baixo nível socioeconômico. Em cerca de 70% dos carcinomas inflamatórios é identificada a presença de êmbolos carcinomatosos na derme linfática, mas este componente sem a presença dos sinais clínicos não é suficiente para classificar o tumor como T4d. A maior parte dos carcinomas invasivos são do tipo não especial, sendo os subtipos triplo negativo e HER2 positivo os mais comuns - 30% e 40%, respectivamente e alto índice de proliferação celular.

REVISÃO DE LITERATURA

O CMI é um tema de interesse na literatura mundial e existem alguns centros especializados no estudo desta entidade, como o The IBC (Inflammatory Breast Cancer) Network Foundation (www.theibcnetwork.org). Devido à raridade desta doença e ao seu critério diagnóstico clínico, os grandes centros de pesquisa têm se empenhado em reunir dados sobre pacientes diagnosticadas e tratadas com CMI em todo o mundo. Vários estudos clínicos estão em andamento e muitos avanços já foram conquistados, principalmente em relação ao tratamento sistêmico desta doença. Já a abordagem cirúrgica do CMI tem sido baseada nos estudos retrospectivos de banco de dados, alguns destes com seguimento prospectivo das pacientes, visto que ensaios clínicos que gerariam alto nível de evidência não são factíveis.

Um estudo recentemente publicado no JAMA Network Open (2022) pelo grupo do MD Anderson Cancer Center foi baseado em uma coorte retrospectiva de 1.096 mulheres com CMI nos Estados Unidos da América (EUA) entre os anos de 2012 e 2017 e demonstrou haver uma tendência significativa de aumento da realização da BLS nesta população (11% em 2012 versus 22% em 2017, $p=0,004$). A conclusão dos autores foi que, apesar deste achado, esta prática não tem embasamento científico suficiente, não sendo recomendada.

Na tentativa de identificar alguns subgrupos de pacientes que seriam melhores candidatas ao descalonamento da abordagem cirúrgica, novamente o grupo do MD Anderson, liderado pela Lauren Postlewait publicou em 2020 um estudo retrospectivo de 453 pacientes com CMI entre 2004 e 2019. Neste estudo os autores identificaram que em apenas 4,2% das pacientes a axila era clinicamente negativa (cN0) ao diagnóstico, mas em 52% destas havia macrometástase na peça e que após a neoadjuvância (ycN0) este número subia para 42%, mas mais da metade destas (56%) também apresentava doença no anatomopatológico, finalizando uma taxa de 65,5% de acometimento linfonodal após neoadjuvância (ypN+) neste estudo. O grupo ycN0 e subtipo HER2 positivo foram significativamente relacionados à maior chance de atingirem ypN0. Os autores concluem que estas pacientes seriam possivelmente candidatas a

um descalonamento cirúrgico de axila, mas que não existe evidência para esta prática atualmente.

Seguindo esta mesma conclusão, o estudo prospectivo que foi publicado em 2009 pelo grupo da Tunísia avaliou 20 mulheres com CMI e axila clinicamente negativa após a neoadjuvância (ycN0) submetidas a BLS seguida de esvaziamento axilar níveis I e II, concluiu que devido à baixa taxa de identificação do sentinela (80%) e alta taxa de falso negativo (18%), esta prática, segundo os autores, permanece inaceitável nesta população. Um outro estudo prospectivo muito citado pelos consensos sobre o tema foi realizado no MD Anderson e avaliou 16 pacientes com exame físico e ultrassonografia de axilas antes e depois da neoadjuvância, sendo que todas as pacientes foram submetidas a BLS com dupla marcação seguida de esvaziamento axilar e o objetivo foi identificar a taxa de falso negativo e correlacionar o anatomopatológico final com o achado da ultrassonografia. Devido à identificação do linfonodo sentinela em apenas 25% das pacientes, mesmo com dupla marcação, e à falha do método de imagem em identificar comprometimento axilar pré-operatório, os autores concluíram que o esvaziamento axilar deve permanecer como padrão-ouro.

A segurança oncológica na reconstrução imediata (RI) de pacientes com CMI tem sido demonstrada baseada em estudos retrospectivos. Um estudo retrospectivo publicado em 2016 por Simpson et al. mostrou que das 60 pacientes com diagnóstico de CMI na Cleveland Clinic entre 2006 e 2014, a reconstrução imediata foi realizada em 26,7%, sendo 81% com expansor e 19% com tecidos autólogos, seguidas por 2,3 anos. Os autores compararam os desfechos entre grupo com RI e sem reconstrução quanto a: complicações, tempo para radioterapia e sobrevida global e livre de doença sendo que todas as pacientes eram avaliadas com ressonância magnética pré-operatória como método de avaliação de resposta à quimioterapia. Pacientes com RI tiveram mais chance de complicações (perda e remoção de expansor e infecção com uso de antibioticoterapia endovenosa) ($p=0,006$), entretanto a diferença de 10 dias a mais para início da radioterapia não foi estatisticamente significativo ($p=0,86$). Os desfechos oncológicos foram semelhantes entre os grupos: recorrência locorregional ($p=0,31$), à distância ($p=0,62$) e morte ($p=0,91$), levando os autores a concluírem que pode-se considerar a reconstrução imediata no CMI nas pacientes com boa resposta clínica e imaginológica, baseada principalmente na avaliação com ressonância magnética, após a quimioterapia neoadjuvante. Um outro estudo sobre a reconstrução imediata no CMI publicado em 2021 avaliou 635 pacientes submetidas à RI nos EUA entre 2004 e 2016. Os autores não identificaram maior chance de margens comprometidas ($p=0,59$) ou de atraso no início da radioterapia ($p=0,93$) nas pacientes submetidas à RI. Desfechos como reinternação em

30 dias ($p=0,94$) e mortalidade em 90 dias ($p=0,12$) foram semelhantes entre os grupos, havendo apenas um maior período de internação neste grupo ($p<0,01$).

Em relação à comparação de sobrevida global entre a população com e sem reconstrução os principais estudos apontam tendência de melhor sobrevida global no primeiro grupo (Gráficos 1 e 2).

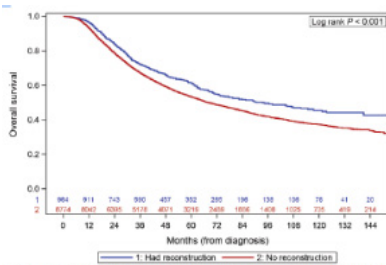


Fig. 4. Survival probability for IBC patients with and without breast reconstruction over time since diagnosis.

Gráfico 1. Sobrevida em pacientes com e sem reconstrução no artigo *Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database, PRS Global Open (2021)*.

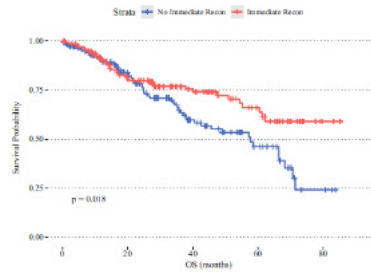


Gráfico 2. Sobrevida com e sem reconstrução imediata no artigo *Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004–2016, Annals of Surgical Oncology (2021)*.

Entretanto, após o ajuste de variáveis, não houve diferença significativa entre os grupos nos dois artigos ($p=0,37$ e $p=0,06$).

DISCUSSÃO

Estudos de coorte retrospectiva têm mostrado um aumento na tendência de realização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ($p=0,004$) e de reconstrução mamária imediata ($p<0,001$) na população americana com CMI entre os anos de 2012 e 2017.

Os autores que defendem a realização de BLS visam o descolamento da abordagem axilar para redução do risco de linfedema, uma complicação que ocorre em cerca de 33,4% das pacientes com câncer de mama submetidas a esvaziamento axilar e radioterapia regional, mas que na população com CMI acomete em torno de 50% das pacientes com a mesma abordagem, impactando diretamente na qualidade de vida.

Entretanto, esta população não está representada nos principais estudos que demonstraram a segurança oncológica da BLS em pacientes com axila clinicamente positivas após tratamento com quimioterapia neoadjuvante, já que as pacientes T4d eram ineleáveis, por exemplo, no

estudo ACOSOG Z1071.

O estudo retrospectivo de 25 pacientes de Istambul publicado em 2020 tentou demonstrar a factibilidade de realizar a BLS em pacientes que tivessem alcançado boa resposta ao tratamento neoadjuvante, entretanto os dados foram desanimadores ao demonstrar uma baixa taxa de identificação do linfonodo sentinela (68%) e uma alta taxa de falso negativo (FN) de 20%. Tanto neste como em outro artigo publicado no mesmo ano pelo grupo do MD Anderson Cancer Center, os autores sugerem que as pacientes com tumores HER2 positivos com excelente resposta à neoadjuvância podem ser, no futuro, candidatas à BLS, entretanto afirmam não haver evidências que suportem esta prática atualmente.

Os dois principais estudos prospectivos sobre a realização de BLS em pacientes com CMI foram o Tunisiano publicado em 2009 com 16 pacientes e o americano publicado em 2017 com 20 pacientes e ambos concluíram que o esvaziamento axilar ainda é a recomendação nesta população (Tabela 1).

	Taxa de identificação	Falso negativo	Marcação	Conclusão
2009, Hidar et al (n=20)	80%	18%	Azul patente	Esvaziamento
2017, DeSnayder et al (n=16)	25%	-	Azul patente + tecnécio	Esvaziamento

Tabela 1. Estudos prospectivos sobre linfonodo sentinela em carcinoma inflamatório.

Outro fator muito relevante que pesa contra a realização da BLS é a altíssima carga tumoral identificada na axila destas pacientes antes, durante e depois da neoadjuvância, como detalhado na Tabela 2, baseado nos principais estudos.

	Tipo de estudo	cN+	ycN+	ypN+
2009, Hidar et al (n=20)	Prospectivo	65%	0**	68,7%
2017, DeSnayder et al (n=16)	Prospectivo	93,7%	75%	68,7%
2017, Rosso et al (n=114)	Retrospectivo*	-	-	57,9%
2020, Postlewait et al (n=453)	Retrospectivo*	91,8%	58,3%	66%

* Base de dados com análise prospectiva

** Critério de inclusão = ycN0

cN+, axila clinicamente positiva antes da neoadjuvância; ycN+ axila clinicamente positivas após neoadjuvância pré-operatória; ypN+, metástase linfonodal na peça cirúrgica

Tabela 2. Carga tumoral axilar em pacientes com carcinoma inflamatório.

Portanto, a falta de representatividade de pacientes com CMI que demonstrem a segurança oncológica no descalonamento da abordagem axilar desta população aliada a vários outros fatores como baixa taxa de identificação de linfonodo sentinela, alta taxa de falso negativo, alto risco de doença residual axilar mesmo após a neoadjuvância e alto risco de recidiva local ainda não nos permite realizar a biópsia de linfonodo sentinela nesta população.

Já a segurança oncológica da reconstrução imediata (RI) em pacientes com CMI vem sendo aos poucos demonstrada por estudos retrospectivos, em um processo semelhante à consagração dos benefícios indiscutíveis e segurança da RI em pacientes com carcinoma não inflamatório.

Vale ressaltar que é de extrema importância identificar a paciente que pode ser submetida à RI. Recomenda-se que tenha evoluído com excelente resposta à quimioterapia neoadjuvante, que não seja portadora de comorbidades ou tabagista e que a avaliação clínica e imaginológica, de preferência baseada em ressonância magnética com contraste, acuse doença residual mínima ou ausente em mama e axilas e ausência dos sinais de acometimento extenso de pele como fazia-se presente no diagnóstico.

Apesar de os consensos como UpToDate®, NCCN®, American Cancer Society® não recomendarem a reconstrução imediata nesta população, estudos com quantidade relevante de pacientes e tempo de seguimento satisfatório para esta população têm demonstrado não haver piores desfechos oncológicos.

Os riscos da reconstrução imediata como complicações, atraso no início da adjuvância e campo subótimo de radioterapia são os argumentos utilizados pelos autores que não recomendam esta prática, por acreditarem que são fatores de risco para o aumento do risco de recidiva. Estudos baseados em bancos de dados com seguimento prospectivo destas pacientes demonstram aumento da taxa de complicações e de tempo de internação quando comparado às pacientes sem reconstrução. Este achado é concordante com dados da literatura em relação a todos os tipos e estadiamentos de câncer de mama, mas não tem sido relevante pelo fato de não levar ao atraso estatisticamente significativo no início da adjuvância.

Outro ponto importante é que, nas pacientes devidamente selecionadas, os estudos mostram sucesso na ressecção completa do tumor após neoadjuvância, sem aumento de taxas de margens comprometidas. Além disso, outros indicadores como recidiva local e à distância, reinternação e mortalidades geral e câncer específica não têm sido estatisticamente divergentes entre os grupos com e sem reconstrução imediata após mastectomia.

Portanto, em pacientes selecionadas a reconstrução imediata tem se mostrado oncológicamente segura, mesmo na população com CMI.

CONCLUSÃO

O esvaziamento axilar é padrão-ouro na abordagem das pacientes com carcinoma inflamatório da mama e a reconstrução mamária imediata pode ser realizada em pacientes selecionadas que obtiveram excelente resultado com quimioterapia neoadjuvante.

Carcinoma inflamatório: temos evidência para realizar reconstrução imediata e biópsia de linfonodo sentinela?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 46% SIM | 54% NÃO

Natalie Rios Almeida

Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e Clínica DELA Diagnósticos

Nicoli Serquiz de Azevedo

Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e Clínica DELA Diagnósticos

Juliana Francisco

Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e Clínica DELA Diagnósticos

Larissa Scarabucci Venezian

Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e Clínica DELA Diagnósticos

Fabrizio Palermo Brenelli

Radiologista do Grupo de Imaginologia da Mama do Grupo Fleury e Clínica DELA Diagnósticos

BIBLIOGRAFIA:

- DeSnyder, SM et al. *Prospective Feasibility Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Setting of Inflammatory Breast Cancer*, *Clinical Breast Cancer* (2017), doi:10.1016/j.clbc.2017.06.014.
- Postlewait, LM et al. *Factors Associated with Pathological Node Negativity in Inflammatory Breast Cancer: Are There Patients Who May be Candidates for a De-Escalation of Axillary Surgery?* *Annals of Surgical Oncology* (2020), doi: 10.1245/s10434-020-08891-y
- Karadsheh, MJ et al. *Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database*, *PRS Global Open* (2021), doi: 10.1097/GOX.0000000000003528
- Hoffman, DI et al. *Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004–2016*, *Annals of Surgical Oncology* (2021), doi:10.1245/s10434-021-10404-4
- Simpson, AB et al. *Immediate Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: Challenging Current Care*, *Annals of Surgical Oncology* (2016), doi:10.1245/s10434-016-5554-z

AXILA N2 PRÉ NEODJUVANCIA: PODEMOS EVITAR A LINFONODECTOMIA AXILAR?

José Roberto Morales Piato

INTRODUÇÃO

A biópsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante é procedimento já consagrado por diversos estudos nos casos onde a axila é clinicamente livre de metástases.

A questão torna-se controversa em pacientes que se apresentam com axila comprometida antes do início do tratamento quimioterápico e posteriormente não se identificam linfonodos suspeitos ao exame clínico.

No intuito de avaliar as taxas de resultados falso negativos nesta situação específica, foram realizados estudos nos quais se procedeu a biópsia do linfonodo sentinela e a linfadenectomia axilar concomitante em todos os casos. Estes estudos demonstraram que índices aceitáveis de resultados falso negativos, ou seja, iguais ou menores do que 10%, são obtidos quando 3 ou mais linfonodos sentinelas livres de metástases são identificados utilizando-se dupla marcação com radioisótopo e corante azul patente.

Estes resultados parecem indicar que o procedimento seja seguro, a despeito de não avaliarem desfecho clínico, uma vez que a linfadenectomia axilar foi sempre realizada após a biópsia do linfonodo sentinela.

Outro fator que dificulta a avaliação da confiabilidade do linfonodo sentinela nestes estudos é o pequeno número de pacientes que apresentavam inicialmente axila estadiada clinicamente como N2, ou seja, linfonodos coalescentes e/ou fixos a planos superficiais ou profundos.

O estudo ACOSOG Z 1071 é o que melhor discrimina esta população de pacientes. Foram avaliadas 34 pacientes, 26 das quais com 2 ou mais linfonodos sentinelas identificados no momento da cirurgia. Em 12 pacientes nas quais os linfonodos sentinelas mostraram-se livres de metástases, os demais linfonodos axilares dissecados revelaram-se igualmente livres. Nenhum caso de resultado falso negativo, portanto. Nas 14 pacientes que apresentavam metástases em linfonodos sentinelas, por sua vez, 8 tinham outros linfonodos axilares comprometidos e em 6 casos

os linfonodos sentinelas foram os únicos comprometidos. As restantes 8 pacientes deste estudo tiveram apenas 1 linfonodo sentinela identificado. De forma semelhante, nenhuma das 4 pacientes com linfonodo sentinela livre apresentaram linfonodos não sentinelas comprometidos.

A taxa de resposta anátomo-patológica completa destas 34 pacientes com axila inicialmente N2 foi de 46,1%, sem diferença estatisticamente significativa em relação às pacientes com axila N1 na pré-neoadjuvância.

O estudo Sentina, infelizmente, não discrimina pacientes N1 e N2, impossibilitando a análise deste subgrupo. O estudo FNAC, incluiu apenas 10 pacientes estadiadas como N2, não havendo igualmente nenhum resultado falso negativo em 4 casos que tiveram conversão para N0.

Galimberti et al. publicaram importante estudo envolvendo biópsia do linfonodo sentinela em 147 pacientes com axilas positivas antes do início da quimioterapia que se tornaram N0 após o término da mesma. Destas, 132 apresentaram punção aspirativa por agulha fina positiva e 15 tinham exame de PET-CT da axila suspeito. O estudo incluiu pacientes N1/2 sem discriminar quantas delas foram estadiadas como N2.

Diferentemente dos estudos anteriormente citados, apenas as pacientes que apresentaram linfonodos sentinelas positivos para metástases foram submetidas à dissecação axilar, o que ocorreu em 77 casos. Nas 70 restantes, as axilas foram preservadas. Pode-se, portanto, avaliar desfecho clínico neste estudo.

Após seguimento médio de 61 meses observaram recidiva axilar em apenas 1 paciente, que inclusive tinha sido submetida a linfadenectomia axilar devido a achado de linfonodo sentinela positivo no intraoperatório.

Concluíram que a biópsia do linfonodo sentinela é aceitável em pacientes N1/2 que se tornam N0 após quimioterapia neoadjuvante. Cumpre salientar que a maioria das pacientes tiveram somente 1 ou 2 sentinelas identificados, Em apenas 79 pacientes foram identificados 3 ou mais.

Por fim, não realizaram dupla marcação, apenas injeção peritumoral do radioisótopo.

CONCLUSÃO

Há indícios de que a biópsia do linfonodo sentinela seja segura neste contexto clínico a despeito do pequeno número de estudos publicados. Recomenda-se cuidadoso seguimento clínico e ultrassonográfico da axila para detecção de eventuais recidivas.

Axila n2 pré neoadjuvância: podemos evitar a linfonodectomia axilar?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 72% SIM | 28% NÃO

José Roberto Morales Piato

Professor Livre Docente de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Mastologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

BIBLIOGRAFIA:

- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683750.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452445.
- Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, Naninato P, Caldarella P, Iorfida M, Colleoni M, Viale G, Grana CM, Rotmensz N, Luini A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year-follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *EJSO,* 42 (2016) 361-368.

ONCOPLASTIA EXTREMA: JÁ É ROTINA?

Idam de Oliveira Junior e René Aloísio da Costa Vieira

INTRODUÇÃO

A análise do tratamento cirúrgico do câncer de mama vai além das questões puramente oncológicas. Nesse sentido, a cirurgia oncoplástica (CO) tornou-se uma nova expertise para o mastologista, associando ressecção tumoral com remodelamento glandular, através de conceitos e técnicas da cirurgia plástica, com o objetivo de melhores desfechos cosméticos. Afinal, não se pode falar de cirurgia de câncer de mama sem o critério cosmético envolvido.

A CO proporciona grandes ressecções, com a possibilidade de margens mais amplas, permitindo menor índice de comprometimento, sem prejuízo cosmético, o que favorece a realização de tratamento conservador em pacientes inicialmente candidatas ao tratamento radical. Muitas contraindicações iniciais para a cirurgia conservadora tornaram-se relativas com a CO, como a presença de tumores maiores que 5 cm e infiltração cutânea localizada, desde que as margens sejam satisfatórias e o volume mamário permita o procedimento. Contudo, são limitados os dados de seguimento a longo prazo, seja do ponto de vista de recorrência, resultado cosmético ou qualidade de vida.

REVISÃO DA LITERATURA

Silverstein MJ et al. definem a oncoplastia extrema (OE) como a realização de cirurgia conservadora por meio de técnicas oncoplásticas em uma paciente que, na opinião médica geral, necessitaria de mastectomia. Envolve, geralmente, tumores maiores que 5 cm, multifocais ou multicêntricos, considerados, em alguns casos, localmente avançados. Isso amplia as indicações da cirurgia de conservação mama (CCM), alternativa melhor que a mastectomia, mesmo com reconstrução com próteses ou retalhos, permitindo maior qualidade de vida.

Existem, na literatura, algumas séries institucionais avaliando a OE, no que se refere às indicações, complicações e segurança oncológica. Savioli F et al., avaliando 55 pacientes, com 55 mm de tamanho médio tumoral, encontraram taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos de 91,5% nas pacientes submetidas a OE.

Estudo nacional caso-controle pareado (Vieira RAC et al.) avaliou pacientes com tumores localmente avançados submetidos a CCM; 26 pacientes realizaram CO e 52 quadrantectomia clássica. O tamanho médio do tumor foi de 5,25 cm (2,0 - 8,5 cm) e 89,7% dos tumores eram estágio clínico III. O peso da peça cirúrgica e margens cirúrgicas mais amplas foram observadas no grupo CO. Com tempo médio de seguimento de 63,3 meses, avaliando a influência da CO no desfecho oncológico, não foram observadas diferenças nos grupos em termos de recorrência local, locorregional e sobrevida.

No mesmo sentido, Nebril BA et al., em estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da OE (33 pacientes) em relação ao bem-estar da paciente, sobrevida e qualidade de vida em comparação com a CO convencional (171 pacientes). O peso médio da peça cirúrgica foi significativamente maior na OE, assim como o tamanho médio do tumor e com maior frequência de tumores T3. A necessidade reexcisão para obtenção de margens cirúrgicas livres foi necessária em 12,5% das pacientes submetidas a OE e em 8,1% no grupo CO, com baixa taxa de conversão para mastectomia (3,1% OE e 1,1% CO). Em seguimento médio de $66,6 \pm 45,5$ meses, foram observadas 21 recorrências locorregionais, sugerindo incidência atuarial de 10 anos de 9,0% e 9,1% para os grupos OE e CO, respectivamente.

Entre as opções técnicas para a realização da OE, faz-se necessário discutir a compensação geométrica (CG). Descrita em 2014 por Silverstein como “split reduction”, através da modificação da técnica Wise Pattern, nos casos em que a pele da topografia tumoral a ser ressecada está fora dos limites usuais de ressecção das técnicas de mamoplastia. Paulinelli et al., em 73 pacientes submetidas a CG, sendo vinte tumores (30,77%) localmente avançados e 15 (20,55%) multicêntricos, com margens comprometidas em dois casos (2,74%), tratadas com reexcisão, encontraram taxa de sobrevida livre de recorrência local de 88,75% em 60 meses, com bom desfecho cosmético através de análise objetiva e subjetiva.

Recentemente, outro estudo nacional (Franca FC et al.) avaliou 36 pacientes submetidas a CG associado a revisão sistemática da literatura. Com tempo médio de seguimento de $36,6 \pm 16,8$ meses, não foi encontrada recidiva local, com adequado resultado cosmético, através do BCCT core, da autoavaliação da paciente e da escala de Harris. Na revisão sistemática, foram avaliadas 243 pacientes submetidas à CG, com indicações variadas para a indicação técnica, sendo alternativa à mastectomia, com altas taxas de margens livres, baixa recorrência e bons resultados estéticos. Neste estudo ampliaram-se as indicações de CG para mamas pequenas e médias, desde que associadas à ptose mamária.

Pearce BCS et al, após analisarem 90 pacientes submetidas a OE com tamanho médio tumoral de 67 mm, 5% de taxa de reexcisão e 9% de

conversão para mastectomia, sem maiores complicações cirúrgicas envolvidas e com taxa de recorrência local prevista de 1,1% (5 anos) e 16% (10 anos), consideraram a OE como uma nova e segura alternativa para a conservação da mama. Visto que salvar a mama, sempre que possível, é a melhor opção.

Por fim, dados contraditórios a respeito da reexcisão cirúrgica para obtenção de margens livres são encontrados. Em 111 pacientes submetidas a OE, com tamanho tumoral médio de $73,2 \pm 28,4$ mm para tumores unifocais e de $42,5 \pm 35,8$ mm para tumores multifocais e multicêntricos, Crown A et al., tiveram taxa global de reexcisão de 37,8% e de 13,5% de conversão para mastectomia. Entretanto, foram encontradas somente 3 recorrências locais, em seguimento médio de 36 meses (12-60 meses). Duas recorrências ocorreram em pacientes que recusaram a radioterapia. Assim, a taxa de recorrência para os 91 pacientes que completaram OE e radioterapia adjuvante foi de 1,1%.

DISCUSSÃO

Com a consagração do tratamento conservador da mama, os cirurgiões passaram a atentar-se para a melhora na qualidade cosmética do procedimento. Afinal, boa parte das pacientes submetidas à quadrantectomia necessitam de reparo tardio devido a resultado estético insatisfatório. Desse modo, a CO surge para a realização do tratamento oncológico da mama associado ao resultado estético satisfatório. No entanto, a CO é um termo genérico que envolve diferentes classificações, devendo ser contextualizada em cada análise.

Sabe-se que a CO ampliou as indicações da CCM e contraindicações iniciais tornaram-se relativas. Contudo, vale ressaltar que, na maioria das séries que avaliam a CO, os tumores apresentam tamanho aproximado de 3 cm, com adequada segurança oncológica em termos de recorrência local/regional.

A OE, por sua vez, representa um tratamento conservador inovador baseado em técnicas oncoplásticas com maior complexidade para execução, indicada para pacientes inicialmente candidatas à mastectomia, desde que a relação mama versus tumor seja favorável. Essa técnica permite a ressecção de mais tecido mamário com margens amplas, alta taxa de conservação da mama, resultados oncológicos e estéticos adequados, com boa qualidade de vida já demonstrada na literatura. Porém, ainda é pouco difundida e o número de pacientes avaliadas é limitado, com curto seguimento, ausência de consenso e baseada na experiência de um único cirurgião. Mas, os dados reportados asseguram-nos aceitável taxa de recorrência local e/ou locorregional, podendo ser indicada, a depender da individualização do caso.

Em relação à experiência cirúrgica, a OE requer aprendizagem

e prática cirúrgica adequada, compreendendo que os benefícios de conservar uma mama superam a complexidade imposta pela técnica. Além disso, para otimização dos resultados, um adequado planejamento pré-operatório deve ser realizado, com estadiamento clínico para seleção criteriosa da paciente, estudo radiológico (mamografia, ultrassonografia e ressonância em casos selecionados) para avaliar a real extensão da doença e marcação pré-operatória, discussão multidisciplinar para escolha da melhor técnica de oncoplastia com a possibilidade de conversão para mastectomia e avaliação intra-operatória das margens, a fim de reduzir reoperações, embora pouco reportada na literatura. Apesar da taxa de re-excisão ser maior na OE, a maioria das pacientes consegue salvar a mama, com margens adequadas.

Faz-se necessário compreender que, mesmo sendo procedimento cirúrgico adequado para casos selecionados, a OE não é indicativa de cirurgia up-front em pacientes com necessidade de tratamento sistêmico neoadjuvante, como tumores localmente avançados. Em contrapartida, pode ser utilizada como primeiro tratamento na presença de carcinoma ductal in situ extenso. Ademais, a paciente deve ser notificada da possibilidade de mastectomia, que pode ser realizada com ou sem a colocação de prótese mamária, visto que a OE é utilizada em casos com indicação limítrofe entre o CCM e a mastectomia.

A OE não é adequada para todas as pacientes, mas é uma boa alternativa à mastectomia para o manejo conservador do câncer da mama. O cirurgião da mama moderno deve ter conhecimento técnico e científico, correlacionando achados clínicos e radiológicos com técnicas de CO, para indicar e executar o procedimento, além de garantir a segurança oncológica e a qualidade de vida às pacientes.

Com a evolução das técnicas de CO, o termo OE também deve ser ampliado. A CO não chegou em seus limites, bem como a OE, necessitando agrupar e difundir as diferentes técnicas, visto que tem por objetivo “salvar mamas”.

CONCLUSÃO

A OE permite alta taxa de conservação da mama, com adequada segurança oncológica e deve ser considerada como rotina em casos selecionados.

Oncoplastia extrema: Já é rotina?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

20% SIM | 80% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 50% SIM | 50% NÃO

Idam de Oliveira Junior

Mastologista no Hospital de Câncer de Barretos (HCB), MSc, PhD; Docente do Programa de Pós-graduação em Oncologia e no Programa de Pós-graduação Profissional de Inovação em Saúde – HCB

René Aloísio da Costa Vieira

Mastologista no Hospital de Câncer de Muriaé, MSc, PhD; Docente do Programa de Pós-graduação em Oncologia (HCB) e no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)

BIBLIOGRAFIA:

- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683750.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive

breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452445.
-Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, Naninato P, Caldarella P, Iorfida M, Colleoni M, Viale G, Grana CM, Rotmensz N, Luini A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year-follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. EJSO, 42 (2016) 361-368.

**CÂNCER
DE MAMA
METASTÁTICO**

INTRODUÇÃO

Guilherme Novita e Andressa Amorim

Estima-se que cerca de 5% - 10% dos novos casos de câncer de mama sejam metastáticos. Estes números podem variar de acordo com as condições de desenvolvimento de cada país.

O prognóstico destas pacientes também melhorou consideravelmente nas últimas décadas. Segundo Yoo TK et al, 2017, a sobrevida em 3 anos passou de 38,7% entre 1990-1999 para 70,1% entre 2010-2014.

Com novas drogas disponíveis, esta perspectiva tende a ser ainda maior. Talvez em alguns subtipos tumorais no futuro já possa se considerar a paciente metastática como uma paciente crônica ao invés de alguém com expectativa de vida limitada.

Este maior tempo de vida leva a muitos questionamentos sobre a necessidade de tratamento local da doença. Tradicionalmente, esta terapia (cirurgia, com ou sem radioterapia) era reservada para situações extremas de lesões localmente avançadas, com objetivo de palição de sintomas (cirurgia “higiênica”). Afinal, a cirurgia possui riscos e pode piorar a qualidade de vida da paciente.

Porém, estudos retrospectivos publicados nas últimas décadas demonstraram o possível benefício da cirurgia no prognóstico global das pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico (De Novo). Outro ponto relevante é que análises retrospectivas norte-americanas mostram que 40% das mulheres com doença metastática fizeram cirurgia mamária.

Tais fatos renovaram o interesse sobre a abordagem local destas pacientes. Soma-se a este fato o aumento desta população, seja pela melhora na sobrevida, seja pelo aumento da sensibilidade dos métodos diagnósticos.

Estudos em animais e laboratoriais sugerem que a retirada do tumor primário leva ao aumento da circulação de fatores de crescimento celular que estimulam o crescimento das metástases.

Porém, outros estudos semelhantes demonstram aumento da permeabilidade tumoral às medicações, melhora do estado nutricional e aumento da efetividade da terapia após a citorredução.

Apesar de inúmeros estudos retrospectivos demonstrarem o benefício da cirurgia, estas conclusões são pouco aceitas, devido ao

baixo nível de evidência destas pesquisas. A análise mais criteriosa demonstra que isto se deve à seleção das pacientes. Na maioria dos relatos as pacientes operadas eram mais jovens e com doenças de melhor prognóstico.

Existem 4 estudos prospectivos randomizados publicados sobre o assunto realizados nos seguintes países: Índia, Turquia (MF07-01), Áustria (ABCSG 28 – Positive Trial) e EUA (ECOG – ACRIN 2108), com resultados contrários ao tratamento local.

O único estudo a mostrar benefício da cirurgia (estudo turco) também foi aquele com pior qualidade estatística, o que pode ter interferido nos resultados.

Porém, pode-se dizer que estes estudos olham uma realidade diferente da atual, pois hoje existem novas alternativas medicamentosas que podem levar a mudanças de conduta de forma individualizada.

De modo geral, a realização de cirurgia do tumor primário em pacientes com doença metastática deve ser discutida em equipe multidisciplinar principalmente em tumores localmente avançados, objetivando um maior controle local..

Já o uso da cirurgia em pacientes com doença sistêmica controlada e com progressão da lesão mamária deve ser considerada, pois muitas vezes é uma alternativa menos tóxica que a troca da medicação.

Os textos a seguir procuram abordar situações controversas atuais sobre a melhor abordagem da paciente com doença metastática pelo mastologista, abordando os pontos que talvez ainda causem bastante dúvida.

Boa leitura!

Guilherme Novita

Presidente SBM-SP (gestão 2020-2022); Mastologista do Grupo Américas Serviços Médicos e do Hospital Israelita Albert Einstein

Andressa Amorim

Mastologista do Hospital Pérola Byington – Centro de Referência da Saúde da Mulher; Sub-Investigadora do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Pérola Byington.

CIRURGIA NO ESTÁDIO IV DE NOVO SECUNDÁRIO

Ivo Carelli

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de grande incidência entre as mulheres e a principal causa de mortalidade por câncer nessa população. Ainda é grande o número de pacientes diagnosticadas em estágio avançado no Brasil e, segundo o DATASUS em 2021, 55,7% dos casos eram estádios III e IV. Entre 5 e 10% desses são estágio IV.

O câncer de mama estágio IV é doença heterogênea onde a cura não é a regra. No entanto, com o tratamento sistêmico eficiente, atualmente temos melhor sobrevida e tempo livre de progressão, particularmente nos tipos HER2 positivos e luminais. A finalidade do tratamento local do câncer primário ou, área metastática, é a melhora na palição dos sintomas e prevenção de complicações. O benefício em sobrevida ainda é tema controverso, sendo que a maioria dos estudos randomizados não demonstraram vantagens. Nas pacientes assintomáticas, a cirurgia não é a regra e somente casos selecionados têm indicação cirúrgica. Alguns estudos randomizados tentaram elucidar o papel da cirurgia nas pacientes metastáticas.

O estudo americano ECOG E2108 recrutou pacientes entre 2011 e 2015 com n=256. Incluídas estádios IV de novo, realizando de 4 a 8 ciclos de tratamento sistêmico, sem progressão de doença. Foram estratificadas de acordo com o receptor hormonal, HER2, número de sítios metastáticos e tipo de tratamento sistêmico. No grupo cirúrgico, foram submetidas à cirurgia conservadora + radioterapia, ou mastectomia + radioterapia. Cirurgia axilar não relatada e 80% de margens livres. Os resultados com seguimento médio de 53 meses foram: sobrevida em 3 anos idêntica de 68%; recidiva locorregional 3 anos, cirurgia 10,2% x 25,6% sem (p=0,003). A qualidade de vida sem cirurgia foi melhor ou semelhante. Como conclusões, não houve benefício em sobrevida, mas com menor recidiva local no braço da cirurgia.

O estudo austríaco recrutou pacientes entre 2011 e 2015 com n=90. Incluídas estádios IV de novo. Foram estratificadas de acordo com

o receptor hormonal, HER2, grau histológico, localização de sítios metastáticos e tipo de tratamento sistêmico. No grupo cirúrgico, foram submetidas a cirurgia conservadora + radioterapia em 29%; mastectomia em 71%; cirurgia axilar em 93% e com 76% de margens livres. Os resultados com seguimento médio de 37,5 meses foram: sobrevida média cirurgia 35 meses x 55 sem (HR 0.69, 95% CI 0.36-1.33); recidiva locorregional 3 anos, cirurgia 9% x 18% sem ($p=0,27$). Como conclusões a cirurgia não melhorou o tempo de metástase a distância, recidiva local e qualidade de vida.

O estudo indiano recrutou pacientes entre 2005 e 2013 com $n=350$. Foram incluídas pacientes com estágio IV de novo, ressecáveis com resposta parcial ou completa com regime de antraciclinas. Foram estratificadas de acordo com o receptor hormonal, HER2, localização e número de sítios metastáticos. No grupo cirúrgico, foram submetidas à cirurgia conservadora + radioterapia em 23%; mastectomia em 72%; cirurgia axilar em 100% e sem referência a margens livres. Os resultados com seguimento 23 meses foram: sobrevida cirurgia 19,2 x 20,5 sem (HR 1.04, 95% CI 0.81-1.34). Como conclusão o grupo cirúrgico foi melhor no tempo livre de progressão.

O estudo turco recrutou pacientes entre 2007 e 2012 com $n=274$. Foram incluídas pacientes com estágio IV de novo. No grupo cirúrgico, foram submetidas a cirurgia conservadora + radioterapia em 26%; mastectomia em 74%; cirurgia axilar em 93% e, 100% de margens livres. Os resultados com seguimento de 40 meses foram: o tratamento locorregional apresentou melhor sobrevida em 5 anos 42% x 24% (HR 0.66, 95% CI 0.49-0.88); recidiva locoregional, cirurgia 1% x 11% sem ($p=0,001$). No entanto houve um viés de seleção entre os grupos, que pode ter interferido nos resultados como: menor número de triplo negativos no grupo cirúrgico (7 x 17%); maior número de tipos luminais na cirurgia (86 x 72%); e maior número de metástases solitárias no grupo cirúrgico (34 x 24%).

Em 2018 Giuliano Tosello et al publicaram revisão da COCHRANE com seleção de dois estudos randomizados e chegaram à conclusão que não é possível determinar os riscos x benefícios, da cirurgia em pacientes metastáticas de câncer de mama. No entanto, em estudo de atualização recente, chegaram à conclusão que o tipo luminal pode ter benefícios da cirurgia.

Após resultado desses estudos podemos concluir que, no momento atual, a principal indicação de cirurgia seria com finalidade paliativa nas seguintes situações clínicas: mamas com câncer localmente avançado ocasionando dor importante; sangramento; ulceração; odor e infecção.

A abordagem axilar é outro aspecto controverso e alguns estudos

sugerem que deveria ser a mesma preconizada para pacientes não metastáticas.

A cirurgia deveria ser indicada em casos selecionados como: tipo HER2 com ótima resposta, doença sistêmica controlada, mas progressão local e desejo e conforto da paciente.

Conclusão. A cirurgia do câncer de mama primário no estágio IV deve ser rotina? NÃO.

Cirurgia no estágio IV de novo secundário

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

25% SIM | 75% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 73,7% SIM | 26,3% NÃO

Ivo Carelli

Responsável pelo setor de mastologia Fmabc

BIBLIOGRAFIA:

-King SA et al. ASCO 2020 - Oral Presentation - Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYITIVE Trial. Fitzal F et al. Ann Surg. 2019;269(6):1163

-Badwe R et al., Lancet Oncol, 2015; 16(13): 1380-88.

-Sorani A et al. Ann Surg Oncol. 2018; 25(11): 3141-3149; doi: 10.1245/s10434-018-6494-6.

A RADIOCIRURGIA DEVE SER INDICADA PARA PACIENTES COM DOENÇA ÓSSEA EXCLUSIVA?

Pedro Zanuncio

INTRODUÇÃO

A doença metastática em câncer de mama abrange um grupo extremamente heterogêneo de pacientes com prognósticos oncológicos muito distintos. Idade, perfil molecular, volume de doença e sítios metastáticos são algumas das variáveis mais importantes nesse cenário. Descrita inicialmente em 1995, doença oligometastática (OMD) foi identificada como intermediária entre doença local e doença metastática difusa, com lesões limitadas em número e extensão. Dessa forma, se a doença primária estivesse controlada e os sítios metastáticos fossem tratados com terapias ablativas direcionadas, poderíamos prolongar sobrevida livre de doença (SLD) e, quem sabe, atingir a cura em alguns casos.

REVISÃO DA LITERATURA

Em linha com os diversos questionamentos e dificuldades na classificação da doença oligometastática (OMD), foi publicado em 2020 o consenso da ESTRO-ASTRO (sociedades europeia e americana de radioterapia) sobre esse tema. Apesar da literatura heterogênea e do contexto desafiador, houve consenso na definição de alguns tópicos:

- Conceito de OMD independe do sítio primário, histologia e sítio metastático;
- Não há biomarcadores disponíveis para diferenciar doença oligometastática e plurimetastática;
- Todas as lesões precisam ser tratadas com segurança. Considerar potencial de toxicidades versus benefício clínico;
- Doença oligometastática (OMD) definida como 1 - 5 lesões mensuráveis;
- Tecnologia é fundamental para tratamento de doença oligometastática com objetivo de evitar toxicidades importantes;

- Recomendação de usar doses ablativas ($BED > 100Gy10$);
- Conceitos: OMD x OMD sincrônico x OMD metacrônico x Oligoprogressão x Oligopersistência (figura 1);





			
<i>Synchronous oligometastasis: metastasis occurring simultaneously (pink dots) with the primary tumour (pink flower).</i>	<i>Oligorecurrence: primary tumour under control (green flower), and metachronous metastasis (Pink dots).</i>	<i>Oligoprogression: progressive OMD (Pink dot) in patients under treatment with response of the primary tumour (green flower) and other metastasis (green dot)</i>	<i>Oligopersistence: stable OMD or a partial response (green dots) on imaging in patients under active ST</i>

Fig. 50.1 Different presentations of OMD are represented graphically with the definition below them

A motivação por tratamentos locais vem em consonância à melhora importante da sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático na comparação de séries históricas, em particular para subgrupos de pacientes com variáveis de melhor prognóstico. Em estudo recentemente publicado, pouco mais de 47000 pacientes com câncer de mama metastático de novo, diagnosticadas entre 1988 e 2016, foram selecionadas do banco de dados norte-americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) para análise. Os resultados do trabalho corroboram os de outros estudos já publicados nesse contexto, com melhor sobrevida global e câncer-específica em pacientes jovens, com número limitado de lesões metastáticas, com doença óssea exclusiva, com perfil molecular luminal e/ou HER2+ e diagnosticadas em séries históricas mais recentes.

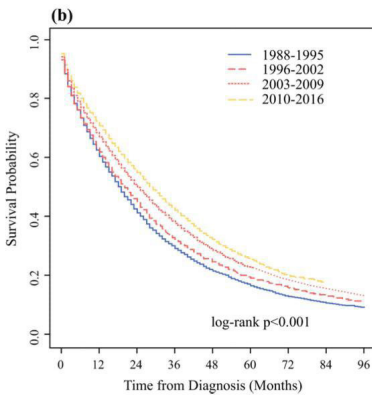


Figura 2

OS (N = 17,740)			
	HR (95% CI)	p value	Overall p value
Age (years)			< 0.001
< 40	REF		
40-70	1.26 (1.15-1.38)	< 0.001	
> 70	1.96 (1.78-2.16)	< 0.001	
Gender			0.68
Female	REF		
Male	1.04 (0.86-1.26)	0.68	
Tumor phenotype			< 0.001
HER2+	REF		
HR+/HER2-	0.96(0.91-1.01)	0.12	
TNBC	2.95 (2.77-3.15)	< 0.001	
Bone-only metastasis			< 0.001
No/unknown	REF		
Yes	0.89 (0.84-0.94)	< 0.001	
Number of metastatic sites			< 0.001
1	REF		
2	1.44 (1.36-1.52)	< 0.001	
3	2.20 (2.04-2.38)	< 0.001	
≥ 4	3.06 (2.58-3.64)	< 0.001	

Figura 3

Os tratamentos ablativos locais podem incluir radioterapia, radiofrequência, crioablação e cirurgia. Radioterapia estereotática ablativa (SABR) é uma opção válida para tratamento da OMD, por tratar-se de uma modalidade terapêutica não invasiva que entrega alta dose em um volume limitado, com queda rápida de dose em estruturas adjacentes, poupando-as de toxicidades.

O estudo SABR-COMET prospectivo, multicêntrico e randomizado de fase II endereçou exatamente essa questão. Neste trial 99 pacientes oligometastáticos (18 pacientes com câncer de mama) com até 5 lesões metastáticas, qualquer sítio primário, primário controlado e bom performance status foram randomizados 1:2 entre tratamento padrão (SOC) ou tratamento padrão associado à SABR. O objetivo primário do estudo foi sobrevida global (SG) e os secundários foram sobrevida livre de progressão, toxicidades, qualidade de vida, controle das lesões tratadas e números de ciclos de quimioterapia (QT). A SG em 5 anos no braço SOC foi de 17,7% (95% CI, 6% a 34%) versus 42,3% no braço SABR (95% CI, 28% a 56%; $p=0,006$). Não houve diferença estatisticamente significativa em qualidade de vida apesar de maior toxicidade G2 (9% no braço SOC versus 29% no braço SABR; $p=0,03$).

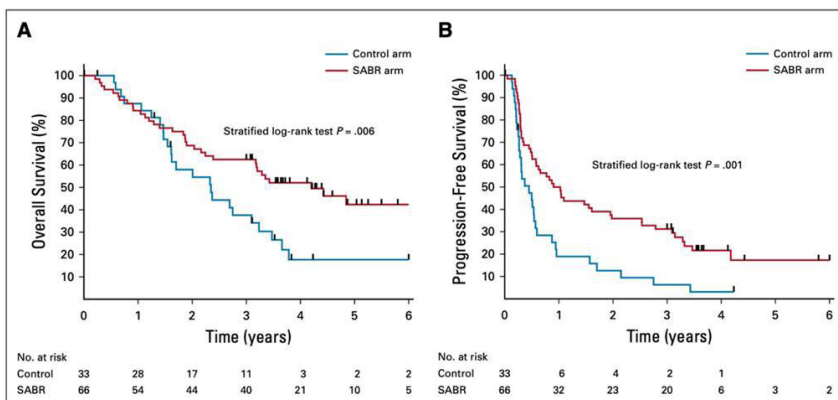


Figura 4

Por ultimo, o estudo NRG-BR002 prospectivo, randomizado de fase IIR/III foi apresentado na ASCO annual meeting 2022 por Steven J Chmura, mas ainda não publicado. Este trial randomizou 129 pacientes com neoplasia primária de mama controlada, até 4 metástases, medindo, no máximo 5 cm de diâmetro em SOC ou SOC + SABR ou cirurgia. O objetivo primário do estudo foi sobrevida livre de progressão. Não houve diferença em sobrevida livre de progressão ou SG em ambos os braços. A adição de SABR não derivou efeitos detrimentais em toxicidades.

DISCUSSÃO

A melhora importante da sobrevida global em pacientes diagnosticadas com doença metastática levou ao questionamento sobre tratamentos ablativos direcionados às metástases. Diante da multiplicidade de variáveis e heterogeneidade dos subgrupos de pacientes metastáticas, alguns estudos foram publicados buscando classificar e prognosticar de forma mais adequada as pacientes de acordo com inúmeras características.

A publicação do SABR-COMET trouxe dados positivos na adição de SABR ao tratamento considerado padrão. O significativo aumento em sobrevida livre de progressão derivado do tratamento local impactou também em sobrevida global. Cabe ressaltar as inúmeras limitações desse trabalho, tais como o restrito espaço amostral, pacientes com tumores primários distintos, grupos não balanceados, métodos de imagens de estadiamento considerados não ideais atualmente. De forma geral, há vieses importantes com possíveis impactos nos resultados do trabalho.

A apresentação do NRG-BR002 na ASCO de 2022 trouxe maior

ceticismo quanto à essa estratégia. Importante ressaltar que a SLP atingida no braço padrão (SOC) foi um pouco mais que o dobro do estimado (SLP mediana estimada 10,5 m vs 23 m), denotando a melhora importante do tratamento sistêmico.

Por último, em ambos os trabalhos não fica claro o timing exato para indicação do tratamento com a radioterapia. Na OMD sincrônica, a indicação do tratamento ablativo voltado às metástases pode não ser o melhor momento, seja pela possibilidade de rápida progressão de doença em outros sítios, seja pela possibilidade de resposta nas lesões metastáticas pelo próprio tratamento sistêmico. Em ambos os casos o tratamento local potencialmente não traz benefícios em desfechos oncológicos.

Como consideração pessoal, julgo a melhor candidata ao tratamento local ablativo para metástases a paciente com perfil prognóstico favorável, previamente exposta à tratamento sistêmico que apresentou resposta objetiva e que evoluiu com oligoprogressão de doença. Dessa forma, podemos postergar a troca de tratamento sistêmico precoce e aumentar o intervalo livre de progressão.

CONCLUSÃO

A radiocirurgia deve ser indicada para pacientes com doença óssea exclusiva? Sim.

A radiocirurgia deve ser indicada para pacientes com doença óssea exclusiva?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

50% SIM | 50% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 86,8% SIM | 13,2% NÃO

Pedro Zanuncio

Médico radio-oncologista do Grupo Oncoclínicas e do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995;13:8–10.
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 2015;6:8491–524.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157–66.
- Takakindoust M, Thomas SM et al. Survival Outcomes Among Patients with Metastatic Breast Cancer: Review of 47,000 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2021 November ; 28(12): 7441–7449
- Mercier C, Claessens M, Buys MSc A, et al. Stereotactic ablative radiation therapy to all lesions in patients with oligometastatic cancers: a phase 1 dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020
- Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020, 2830- 2838.

A PACIENTE COM TUMOR HER-2 LOW (1+ OU 2+) DEVE RECEBER TRASTUZUMABE DERUXTECAN (T-DXD)?

Denise Leite e Mariana Laloni

INTRODUÇÃO

O reconhecimento do subtipo tumoral com baixa expressão do receptor HER2 (tumores de mama HER2 low) como entidade distinta dos tumores com expressão negativa do HER2 tem transformado a maneira de classificação e tratamento do câncer de mama. Tumores HER2 low são aqueles que apresentam baixa expressão de HER pela imuno-histoquímica (escore +1 ou +2 com ISH negativo para HER2). Estima-se que cerca de 50-60% dos casos de câncer de mama anteriormente considerados luminais ou triplo-negativos possam ser reclassificados como HER2 low segundo estes critérios.

Não há dúvidas quanto ao benefício do bloqueio da via de ativação do receptor HER2 para os tumores HER2-positivos (ISH positivo para ampliação do gene HER2 e/ou escore +3 pela imuno-histoquímica). Apesar do valor prognóstico e terapêutico da baixa expressão do HER2 não ser totalmente esclarecido, a baixa expressão do HER2 vem mostrando papel cada vez mais relevante no tratamento dos tumores de mama.

REVISÃO DE LITERATURA

Os estudos iniciais envolvendo anticorpos monoclonais como bloqueio de ativação da via HER2 no tratamento de pacientes HER2 low são escassos e negativos. NSABP B-47, estudo de fase III elaborado para determinar o papel da adição do trastuzumabe à quimioterapia adjuvante de pacientes com doença localizada ressecada de alto risco não evidenciou ganho no objetivo primário (sobrevida livre de progressão) em comparação à quimioterapia isolada.

Porém os benefícios dos anticorpos monoclonais clássicos (como pertuzumabe e trastuzumabe), claramente evidentes para a doença HER2-positiva, podem ser minimizados pela baixa expressão de HER2.

O desenvolvimento das drogas conjugadas, as chamadas ADCs (Antibody-Drug Conjugates), associa a quimioterapia citotóxica ao anticorpo monoclonal como vetor, otimizando a sua eficácia mesmo para tumores com baixa expressão do HER2.

A droga deruxtecán (um inibidor de topoisomerase) em associação com trastuzumabe, trastuzumabe deruxtecana (T-Dxd), já é indicada para o tratamento do câncer de mama metastático HER2-positivo no cenário de segunda (após progressão a taxano e trastuzumabe) ou mais linhas de tratamento, apresentando resultados superiores em relação ao trastuzumabe-entamsina (T-DM1) neste cenário, de acordo com o estudo DESTINY-Breast03.

O estudo DESTINY-Breast04 é o primeiro estudo fase III dedicado exclusivamente a pacientes com tumores de mama HER2 low, independentemente do status hormonal. É estudo randomizado e duplo cego, conduzido para avaliar a eficácia de segurança de T-Dxd no tratamento de segunda ou terceira linha de quimioterapia em pacientes com câncer de mama avançado (ou com recidiva local irrissecável). Vale observar que pacientes com receptor hormonal positivo deveriam ter recebido ao menos uma linha de hormonioterapia. T-Dxd foi comparado à quimioterapia conforme escolha do prescritor (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel). Foram randomizados 557 pacientes (proporção 2:1), 480 com tumores receptores hormonais positivos e 60 negativos.

O desfecho primário, sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que expressavam receptores hormonais, foi atingido com praticamente o dobro de SLP para os pacientes tratados com T-Dxd (10,1 vs 5,4 meses; HR=0,51; IC,95%:0,40-0,64; p<0,0001). Os principais desfechos secundários analisados foram todos positivos, incluindo sobrevida global (SG) e taxa de resposta (TR), tanto para pacientes com tumores hormônio-positivos quanto negativos (Tabela).

T-Dxd vs Quimioterapia			
Desfechos	Receptor Hormonal Positivo (n=480)	Receptor Hormonal Negativo (n=60)	População Geral
SLP	10,1 vs 5,4 meses HR=0,51 IC,95%:0,40-0,64 p<0,0001	2,9 vs 8,5 meses HR=0,46 IC,95%:0,24-0,89 (Análise exploratória)	9,9 vs 5,1 meses HR=0,50 IC,95%:0,40-0,63 p<0,0001
SG	17,4 vs 23,9 meses HR=0,64 IC,95%:0,48-0,66 p=0,0028	8,3 vs 18,2 meses HR=0,48 IC,95%:0,24-0,95 (Análise exploratória)	23,4 vs 16,8 meses HR=0,64 IC,95%:0,49-0,84 p=0,010
TR	52,6 vs 16,3%	50 vs 16,7%	52,3 vs 16,3%

global (SG) e taxa de resposta (TR), tanto para pacientes com tumores hormônio-positivos quanto negativos (Tabela).

Tabela. Resultados do estudo DESTINY-Breast 04 (mediana de acompanhamento de 18,4 meses).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram menos frequentemente no grupo T-Dxd do que no grupo quimioterapia (52,6% vs 67,4%), consistentemente com ensaios clínicos anteriores. Destaca-se 12% de ocorrência de pneumonite, com 1,3% G3/4 e 0,8%.

DISCUSSÃO

O uso de T-Dxd em pacientes com tumores de mama HER2 low continua em estudo. Atualmente tanto o diagnóstico quanto o tratamento destes pacientes apresentam vários desafios que necessitam investigação, uma vez que esta categorização (HER2 low) amplia as possibilidades terapêuticas de 15-20%, até então a proporção de pacientes considerados HER2-positivos, para 50-60% dos pacientes com câncer de mama.

As metodologias diagnósticas terão de ser revistas e padronizadas, pois sabemos das dificuldades associadas ao diagnóstico por imuno-histoquímica. Como é grande a variabilidade de expressão do HER2 no decorrer da evolução da doença e mesmo entre o tumor primário e os sítios metastáticos, também será mais frequente a necessidade de indicação de biopsias durante as progressões tumorais.

É desconhecida a expressão necessária mínima de HER2 tumoral para que possa ser esperado benefício de tratamento com T-Dxd. O estudo DESTINY-Breast06, que avalia a eficácia do T-Dxd em pacientes com a chamada expressão “ultra low” do receptor HER2 (escore 0 pela imuno-histoquímica porém com fraca expressão de HER2 detectável em $\leq 10\%$ das células tumorais), está em andamento e trará respostas importantes, possivelmente ampliando ainda mais a proporção de pacientes que possam se beneficiar do bloqueio da via-HER2.

A importância do estudo DESTINY-Breast04 também está em oferecer um tratamento alternativo à quimioterapia convencional para pacientes com tumores HER2-negativos, até o momento pobre em opções de tratamento a partir da segunda linha, da qual se estimam resultados frustrantes- mediana de SLP ao redor de 4 meses. Este dado se torna mais relevante ao se considerar pacientes com tumores triplo negativos (uma minoria no estudo, porém mesmo assim observados resultados animadores para este subgrupo).

Ainda há outros diversos desafios a serem explorados, como o papel de outras classes de drogas bloqueadoras da via-HER2 para o tratamento da população de pacientes HER-low.

Porém os resultados do estudo DESTINY-Breast04 trazem um novo paradigma de tratamento e a possibilidade de alternativa à quimioterapia convencional para pacientes com tumores até então considerados HER2-negativos. Sabemos que, para estes pacientes, são escassas as opções de tratamento a partir da segunda linha, da qual se estimam resul-

tados frustrados- mediana de SLP ao redor de 4 meses. Este dado se torna mais relevante ao se considerar pacientes com tumores triplo negativos (uma minoria no estudo, porém mesmo assim observados resultados animadores para este subgrupo).

A toxicidade do tratamento com T-Dxd é conhecida de outros estudos, manejável, e não apresentou nenhum novo evento no estudo DESTINY-Breast04. O oncologista deve estar atento, contudo, ao potencial desenvolvimento de pneumonite intersticial, que ocorreu em 45 pacientes no estudo (12%) com 3 casos de óbito.

CONCLUSÃO

A paciente com tumor Her-2 low (1+ ou 2+) deve receber trastuzumabe deruxtecan (T-Dxd)?

Sim. Baseado no estudo DESTINY-Breast04, T-Dxd deve ser indicado para pacientes com câncer de mama HER2 low avançado/metastático (ou localmente avançado/recidivado), no cenário de segunda ou terceira linha de quimioterapia (pacientes com doença hormonal positiva devem ter recebido pelo menos 1 linha de hormonioterapia prévia).

A paciente com tumor HER-2 LOW (1+ ou 2+) deve receber trastuzumabe deruxtecan (T-DXD)?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

75% SIM | 25% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 94,7% SIM | 5,3% NÃO

Denise Leite

Oncologista Clínica da Oncoclínicas -SP

Mariana Laloni

Oncologista Clínica da Oncoclínicas-SP

BIBLIOGRAFIA:

- Marcelo Mallet A, Omblin C, Robert M, Campone M, Frenel JS. HER2-low breast cancer: how does a biological concept interfere in therapeutic decision? *Bull Cancer*. 2021 Dec;108(11S):11S19-11S25.
- Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, Crown JP, Polikoff J, Boileau JF, Provencher L, Stokoe C, Moore TD, Robidoux A, Flynn PJ, Borges VF, Albain KS, Swain SM, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):444-453.
- Modi S, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154.

A RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PODE SER REALIZADA EM PACIENTES METASTÁTICAS?

Vilmar Marques

Metástases à distância estão presentes em 6% das pacientes quando do diagnóstico do carcinoma mamário. Nesse contexto, a terapia locorregional para o tumor primário tem sido hipotetizada para melhora do controle local.

Coorte realizada pela ESME, abrangendo período de 2008 a 2017, demonstrou aumento de sobrevida global de pacientes metastáticas devido incorporação de novas terapias sistêmicas. Sendo esse resultado de maior relevância no subgrupo de pacientes portadoras de tumores com superexpressão de HER2, com aumento de sobrevida de 39,1 meses em 2008 para 50 meses em 2017.

De acordo com análise de dados do SEER, foi demonstrado que a idade e o órgão acometido são fatores prognósticos independentes, sendo o carcinoma mamário metastático uma doença heterogênea com prognósticos distintos. Com dados indicando maior sobrevida em pacientes mais jovens e, em relação ao sítio de metástase, com melhor prognóstico quando do acometimento ósseo e o pior prognóstico quando de metástases no sistema nervoso central. O perfil imuno-histoquímico também interfere na sobrevida dessas pacientes, as com tumores triplo negativos têm uma sobrevida média de um ano, as com tumores luminais e as com subtipo HER2 superexpressão entre 4 e 5 anos.

Devido maior sobrevida com evolução do tratamento da doença, consequentemente aumentaram as indicações cirúrgicas nesse cenário. Um conceito importante que pode nos auxiliar na decisão de cirurgia no cenário metastático é o volume de doença sistêmica.

A cirurgia mamária para ressecção do tumor primário parece não interferir na sobrevida global das mulheres com carcinoma de mama metastático, mas confere excelente controle local da doença. A terapia sistêmica de primeira linha deve ser sempre a terapia inicial. As mulheres com boa resposta à terapia sistêmica, com bom prognóstico ou que apresentam descontrole local da doença são candidatas à cirurgia mamária.

Não obstante, permanece importante, no que concerne à qualidade de vida das pacientes, o controle locorregional da doença, principalmente em pacientes que têm grande volume de doença no sítio primário e pouca doença sistêmica.

Diante do cenário de aumento de indicação cirúrgica nessas pacientes deve-se pensar também sobre a reconstrução mamária nas mesmas. Muitos profissionais não oferecem, devido ao pior prognóstico da doença, por receio de poder ter efeito indutor da progressão da doença, por cessar temporariamente o tratamento sistêmico e pelo tempo de recuperação pós-operatório.

De acordo com dados do National Cancer Database, 11,5% das pacientes são submetidas a reconstrução mamária no cenário metastático, com aumento significativo das taxas com os anos, com porcentagem de 5,2% em 2004, evoluindo para 14,3% em 2013 (p 0,0001).

Para oferecer a reconstrução mamária em pacientes metastáticas devem ser seguidos princípios básicos. Em tumores extensos ou recorrência locorregional, com necessidade de ressecção ampla no momento da mastectomia, a reconstrução da parede torácica com tecido autólogo torna-se necessária, e, concomitante a reconstrução imediata pode ser acompanhada. Entretanto, devemos frisar que o objetivo principal da cirurgia oncológica é a segurança oncológica.

Com a evolução de técnicas oncológicas, a partir de 2013 a reconstrução mamária com implantes tornou-se a técnica mais utilizada. Sendo, então, observadas taxas de reconstrução mamária de 36,1% com tecido autólogo, 32% com os implantes e 11,4% com tecido autólogo associado ou não aos implantes de silicone.

Para avaliação da adequada técnica oncológica, deve-se atentar para existência de história prévia de radioterapia mamária. Quando da ausência de radioterapia prévia, tem-se preferência pela reconstrução com implante seguido pelo retalho músculo-cutâneo de grande dorsal. Entretanto, se radioterapia prévia a reconstrução com os retalhos mio-cutâneos é a primeira escolha.

Estudos evidenciam que as pacientes submetidas a reconstrução com tecido autólogo normalmente apresentam idade mais avançada em relação às submetidas a reconstrução com implante, além de possuírem uma porcentagem maior de doença localmente avançada, sendo 32,7% estadiadas como T4 em relação a apenas 17% no corte das pacientes submetidas a reconstrução com implante.

Dados demonstram não existir diferença de sobrevida média entre o grupo de pacientes submetidas ou não à reconstrução mamária, com taxas de 56,7% e 55,3%, respectivamente. Entretanto, em análise comparativa, as pacientes às quais foram ofertadas reconstrução eram mais jovens (com média de idade de 49 anos x 58 anos), com maior proporção

de tumores com positividade para receptor hormonal (76,1% x 70,5%), doença com baixo grau em maior proporção, menor quantidade de sítios de metástase (85,7%, 1 metástase, 14,3% mais que 2 em relação a 79% com 1 foco e 21% mais que 2, respectivamente).

Há uma tendência crescente de reconstrução de pacientes com câncer de mama metastático com baixas taxas de complicações e sem comprometimento de sobrevida. Sendo de importância avaliação adicional quanto à repercussão do impacto da reconstrução mamária na qualidade de vida.

Podendo-se concluir que a reconstrução mamária imediata no estadio IV como uma prática aceitável quando um equilíbrio entre qualidade de vida, riscos oncológicos e custos terapêuticos. A reconstrução imediata pode ser realizada em casos de indicação de mastectomia, quando não ocasionar atraso no tratamento sistêmico, for de desejo da paciente e não aumentar a morbidade cirúrgica. E quando a reconstrução for tardia é necessário termos estabilidade da doença, o não comprometimento do tratamento sistêmico e atentando sempre ao desejo da paciente. E, como fator de grande relevância, que a decisão do tratamento da paciente metastática seja realizado de forma multidisciplinar.

A reconstrução mamária pode ser realizada em pacientes metastáticas?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 89,5% SIM | 10,5% NÃO

Vilmar Marques

Presidente da SBM nacional de 2020-2022; Professor de pós-graduação de Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

- Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, Julian TB, Pockaj BA, Lee CA, Razaq W, Sparano JA, Babiera GV, Dy IA, Jain S, Silverman P, Fisher CS, Tevaarwerk AJ, Wagner LI, Sledge GW. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;40(9):978-987. doi: 10.1200/JCO.21.02006. Epub 2022 Jan 7. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1392. PMID: 34995128; PMCID: PMC8937009.
- Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier MA, Mailliez A, Clatot F, Levy C, Ferrero JM, Desmoulins I, Uwer L, Petit T, Jouannaud C, Lacroix-Triki M, Deluche E, Robain M, Courtinard C, Bachelot T, Brain E, Pérol D, Delalogue S. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895695; PMCID: PMC8095121.
- Oliveira, V m. *Diretrizes em Mastologia, 2022. Sao Paulo, Sociedade Brasileira de Mastologia. 2022.*
- Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 20:2828, 2013.
- Durrant CA, Khatib M, Macneill F, James S, Harris P. Mastectomy and reconstruction in stage IV breast cancer: a survey of UK breast and plastic surgeons. *Breast*. 2011 Aug;20(4):373-9. doi: 10.1016/j.breast.2011.02.010. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21376594.
- Weiss A, Chu CK, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Garvey PB, Bedrosian I, Babiera GV. Reconstruction in the Metastatic Breast Cancer Patient: Results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3125-3133. doi: 10.1245/s10434-018-6693-1. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30109538.
- Chen H, Zhang M, Wang M, Zhang P, Bai F, Wu K. Immediate Breast Reconstruction in De Novo Metastatic Breast Cancer: An Analysis of 563 Cases Based on the SEER Database. *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb;19(1):e135-e141. doi: 10.1016/j.clbc.2018.10.013. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30497928.

PACIENTES COM DOENÇA METASTÁTICA CONTROLADA E AUMENTO APENAS DA LESÃO MAMÁRIA DEVEM SER TRATADAS LOCALMENTE COM CIRURGIA?

*Giuliano Tavares Tosello, Bruna Salani Mota
e Marcelo Rocha de Sousa Cruz*

INTRODUÇÃO

Em recente publicação da Fundação Oncocentro (FOSP) a incidência de câncer de mama de novo metastático variou de 9 a 13% dos diagnósticos de câncer de mama dependendo da faixa etária no estado de São Paulo entre 2010 e 2019. Nos Estados Unidos essa incidência é menor e varia entre 3,5% e 6% dos diagnósticos de câncer de mama. Embora o câncer de mama metastático seja considerado uma doença incurável e com mau prognóstico, essas mulheres estão vivendo cada vez mais. Uma coorte retrospectiva Koreana com 2.332 mulheres com câncer de mama em estágio IV mostrou que a sobrevida em 3 anos foi de 38,7% entre 1990 e 1999 e passou para 70,1% entre 2010 e 2014. O aumento da sobrevida dessas mulheres pode aumentar a necessidade de cirurgia mamária devido à progressão local da doença.

Nos últimos anos, a cirurgia do tumor primário em mulheres com câncer de mama metastático vem se tornando cada vez mais frequente. Morrogh et al. mostraram aumento significativo no número de cirurgias mamárias em mulheres com câncer de mama metastático entre 2000 e 2005 quando comparado com o período entre 1995 e 2000 nos Estados Unidos, aproximadamente metade das mulheres realizam a cirurgia mamária no cenário metastático. Já a coorte retrospectiva Koreana realizada entre 1990 e 2014 mostrou que 69% das mulheres com câncer de mama em estágio IV foram submetidas a cirurgia para ressecção do tumor mamário.

REVISÃO DA LITERATURA

mária no câncer de mama metastático foram publicados nos últimos 20 anos. Apesar da melhora da sobrevida das mulheres com câncer de mama metastático, a sobrevida em 5 anos não superior a 20% em algumas populações estudadas.

Estudos retrospectivos sugerem que a cirurgia para ressecção do tumor primário pode melhorar a sobrevida global no câncer de mama metastático. Petrelli et al. incluíram 15 estudos retrospectivos em sua metanálise. A cirurgia mamária melhorou a sobrevida das mulheres com a diminuição de risco de morte de 31% (com HR 0,69; $p < 0,0001$). Esses estudos apresentam uma falha metodológica inerente a esse tipo de estudo que é o viés de seleção, ou seja, provavelmente os cirurgiões selecionam as mulheres de melhor prognóstico para realizar a cirurgia mamária. Os ensaios clínicos randomizados minimizam esse efeito e são os ideais para esclarecer se a cirurgia mamária é benéfica às mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático.

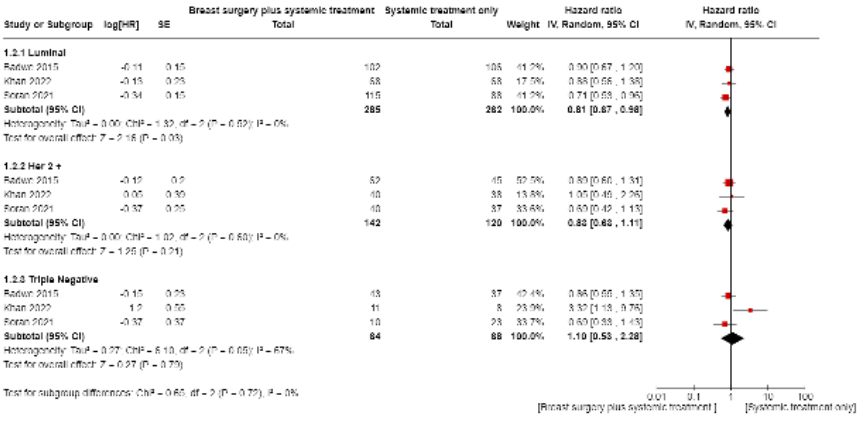
A cirurgia mamária no câncer de mama de novo metastático tem como possíveis benefícios um melhor controle da doença local e um possível ganho de sobrevida global. Os seus potenciais riscos estão relacionados a toxicidade da intervenção podendo interromper temporariamente a terapia sistêmica e interferir na qualidade de vida dessas mulheres. Recentemente, no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2022), apresentamos a atualização da nossa revisão sistemática incluindo 4 ensaios clínicos randomizados intitulada Breast surgery for metastatic breast cancer.

Nessa metanálise a cirurgia mamária melhorou o controle local da doença diminuindo em 52% o risco de progressão local (HR=0,48; IC 0,27-0,84) (Tosello, SABCS 2022).

Study	Year	Design	Population	Intervention	Control	HR (95% CI)	Local Progression	Overall Survival	Quality of Life
1.1.1 Overall Local Progression	2022	Randomized	100	100	100	0.48 (0.27-0.84)	+	+	+
1.1.1 Overall Overall Survival	2022	Randomized	100	100	100	0.69 (0.45-1.05)	+	+	+
1.1.1 Overall Quality of Life	2022	Randomized	100	100	100	0.69 (0.45-1.05)	+	+	+
1.1.2 Overall Local Progression	2022	Retrospective	100	100	100	0.69 (0.45-1.05)	+	+	+
1.1.2 Overall Overall Survival	2022	Retrospective	100	100	100	0.69 (0.45-1.05)	+	+	+
1.1.2 Overall Quality of Life	2022	Retrospective	100	100	100	0.69 (0.45-1.05)	+	+	+

Sabemos que a maioria dos tumores mamários respondem a terapia sistêmica. Esse conhecimento é oriundo dos estudos de neoadjuvância com quimioterapia ou hormonioterapia. Mesmo assim, mulheres com câncer de mama metastático em uso de terapia sistêmica podem ter progressão da doença local. O estudo americano liderado pela Professora Khan submeteu 13% das mulheres randomizadas a não realizarem a cirurgia mamária a mastectomia de resgate e 20% realizaram a cirurgia de resgate e/ou radioterapia local por progressão da doença. No estudo turco (Soran) e no estudo indiano (Badwe), respectivamente, 9% e 10% das mulheres do grupo controle (randomizadas a não realizar cirurgia mamária) foram submetidas à mastectomia de resgate (Badwe e Soran). Um dado interessante publicado pelo Professor Badwe é a porcentagem de mulheres que morreram devido à progressão local da doença. Seis por cento das mulheres que não foram submetidas à cirurgia mamária faleceram da progressão local da doença sendo que no grupo submetido à cirurgia mamária esse número foi de 3%, ou seja, uma redução de risco de morte de 50% (Badwe). Dessa forma, se o único efeito da cirurgia mamária no cenário metastático for a diminuição de mortes por descontrole local da doença precisaremos de uma grande amostra para demonstrar ganho de sobrevida global pois a grande maioria das mortes ocorre por descontrole da doença metastática.

A cirurgia mamária não trouxe ganho de sobrevida global em nossa metanálise com 4 ensaios clínicos randomizados incluindo 477 mulheres submetidas ao tratamento locoregional mais o tratamento sistêmico versus 484 mulheres submetidas a apenas tratamento sistêmico (HR=0,92; IC 0,72-1,17) (Tosello, SABCS 2022). O único ensaio clínico incluído nessa metanálise que demonstrou ganho de sobrevida global com a cirurgia mamária foi o estudo turco com a redução de risco de morte de 29% favorecendo as mulheres submetidas ao tratamento locoregional em seguimento de 10 anos (HR=0,71; IC 0,59-0,87) (Soran).



mulheres com câncer de mama metastático.

CONCLUSÕES

Pacientes com doença metastática controlada e aumento apenas da lesão mamária devem ser tratadas localmente com cirurgia?

SIM, a cirurgia mamária é eficaz para controle local da doença, tem baixa morbimortalidade, baixo custo e não piora a qualidade de vida das mulheres submetidas a essa intervenção. A maioria das mulheres com câncer de mama metastático e não submetidas a cirurgia mamária tem um bom controle local da doença com a terapia sistêmica. A cirurgia mamária pode trazer ganho de sobrevida global em mulheres com tumores luminais.

Pacientes com doença metastática controlada e aumento apenas da lesão mamária devem ser tratadas localmente com cirurgia?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 100% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 97,4% SIM | 5,3% NÃO

Giuliano Tavares Tosello

Instituto do Câncer Oeste Paulista (InCOP); Presidente Prudente – SP

Bruna Salani Mota

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); São Paulo

Marcelo Rocha de Sousa Cruz

Hospital Sírio-Libanês; São Paulo

BIBLIOGRAFIA:

-Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. *Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96*

Yoo TK, Chae BJ, Kim SJ, Lee J, Yoon TI, Lee SJ, Park HY, Park HK, Eom YH, Kim HS, Kim CJ, Shin MS, You SH, Song BJ. *Identifying long-term survivors among metastatic breast cancer patients undergoing primary tumor surgery. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(1):109-118*

-Morrogh M, Park A, Norton L, King TA. *Changing indications for surgery in patients with stage IV breast cancer. Cancer. 2008;112(7):1445-54*

-Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y. *Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(1):69-79*

surgery in metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2011;47(Supp 3): S6-22

-Petrelli F, Barni S. *Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: An updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Med Oncol. 2012;29(5):3282-90*

-Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G et al. *Impact of breast surgery in primary metastasized Breast Cancer (Outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 positive trial) Ann Surg, 2018*

-Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. *Loco-regional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1380-8*

-Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, et al. *Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV Breast Cancer at presentation: Protocol MF07-01 Annals of Surgical Oncology 2018; 25, 3141-9*

Khan S, Zhao, F, et al. *Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108) Journal of Clinical Oncology 2022*

-Tosello G, Torloni MR, Salani B, Neeman T, Riera R. *Breast surgery for metastatic breast cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018*



INVASIVE SP
Medical Devices

AstraZeneca  **NOVARTIS** 



MSD



Seeing beyond



BD

Lilly

Os textos foram criados a partir das reuniões mensais da SBM regional São Paulo, que aconteceram entre 2020-2022, você pode encontrar as gravações na área do associado no site: www.spmastologia.com.br

Para mais informações entre em contato:

secretaria@spmastologia.com.br

WhatsApp: (11) 93321-9520