

- Presidente: Guilherme Novita
- Vice-Presidente: Eduardo Carvalho Pessoa
- 1º Secretária: Adriana Akemi Yoshimura
- 2º Secretário: Joaquim Teodoro de Araújo Neto
 - 1º Tesoureiro: André Mattar
 - 2º Tesoureiro Adjunto: Fábio Bagnoli
 - Diretor Científico: Marcelo Madeira
- Editores: Marcelo Madeira e Mila Miranda

MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

APOIO INSTITUCIONAL



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

Cesar Cabello

Página 4

Imunoterapia na Neoadjuvância e Adjuvância dos Tumores Triplo Negativos

Heloisa Veasey Rodrigues

Página 16

Radioterapia no câncer de mama triplo negativo: quando indicar?

Gustavo Nader Marta

Página 25

MEMBROS DA DIRETORIA (2020-2022)

Presidente:

Guilherme Novita Garcia

Vice-Presidente:

Eduardo Pessoa

Membros:

Adriana Akemi Yoshimura- 1ª Secretária.

Joaquim Teodoro de Araújo Neto -2º Secretário.

André Mattar -1º Tesoureiro.

Fábio Bagnoli- 2º Tesoureiro.

Marcelo Madeira- Diretor Científico.

MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO

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

Fabício 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

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

CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

Joaquim Teodoro de Araujo Neto

Diretoria SBM/SP

Prezados colegas mastologistas,

A SBM/SP na atual gestão vem realizando reuniões de consenso, com o objetivo de elaborar manual de condutas, visando não somente à educação médica continuada dos seus associados, mas também elaborando diretrizes pautadas nas melhores evidências da literatura.

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?

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, MD, PhD¹

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

Thiago Fortes Cabello¹

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

Letícia Moraes Ávila¹

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

Sandra Teixeira, MD¹

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

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 saudáveis 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

**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%

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**.

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 SBM-SP: **74,1% SIM | 25,9% NÃO**

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

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

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

Maria Silveira Carvalho Alves

Mastologista pela FMUSP

Introdução

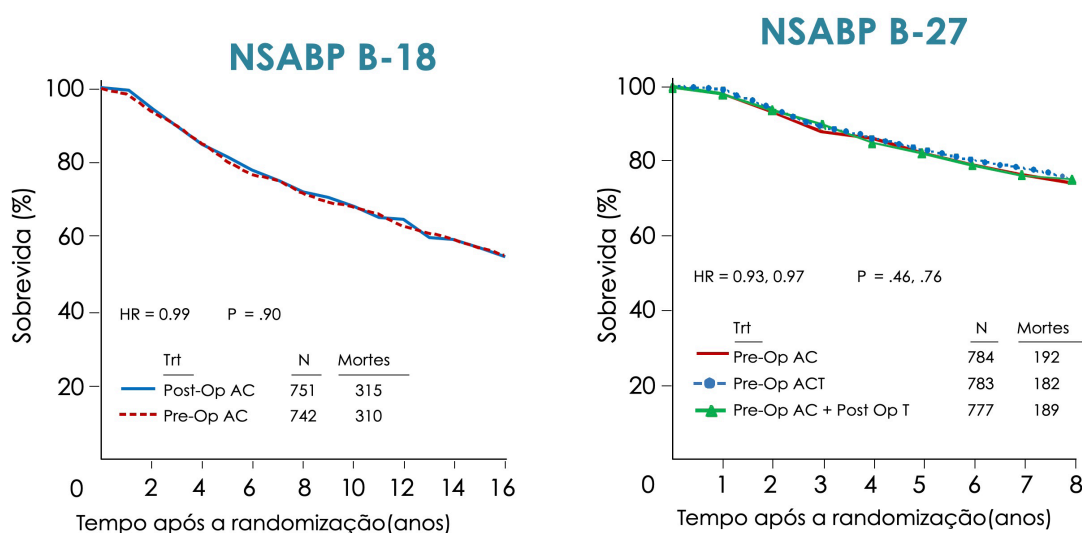
O câncer de mama corresponde ao tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres em todo o mundo. Dentre seus subtipos, o câncer triplo negativo (TN) representa de 15 a 20% de todos os casos e é reconhecido como o tipo mais agressivo, sendo associado com os piores desfechos oncológicos.

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 e 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)

Sobrevida Global



Adaptado de: Rastogi P et al., J Clin Oncol, 2008; 26(5): 778-85.

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)

Platinas

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

Escalonamento de Qt em TN

Estratégia	Estudo	População (n)	Drogas	Taxa de RPC	
				% (95% CI)	p
Platina	CALGB 40603 (fase II 2x2)	Estádio 9-8 TN (4 4 3)	P → ddAC (+/- beva) P-Cb → ddAC (+/- beva)	41 (35-48) 54 (48-61)	0.0018
	GeparSixto (fase II)	Estádio 9-8	P-M (+beva) P-M-Cb (+beva)	36.9 (29.4-44.5) 53.2 (54.4-60.9)	0.005
	UMIN00003355 (fase II)	Estádio 9-8 HER2- (179; TN cohort, 75)	P → CEF P-Cb-CEF	26.3 61.2	0.003
	GBICAM 2006-3 (fase II)*	8axal-Rtx (94)	EC → D EC → D-Cb	30 30	NS
	GeparOcto	cT1c-4 TN, HER2+ or high-risk HR+/HER2- (945; TN cohort, 403)	ddE → P → C P-M-Cb	48.5 51.7	0.584
Inibidores de PARP (+/- platina)	ISPY-2	HER2- (114; TN cohort, 102)	P → AC P-Cb → AC	26 (9-43) 51 (36-66)	99% de probabilidade de veliparib-carboplatina ser superior ao controle
	Brightness (fase II)	Estádio 9-8 TN (6 3 4)	P-Placebo → AC P-Cb-V → AC P-Cb-Placebo → AC	31 53 58	0.001 (comparação entre P-placebo vs P-Cb-V)
	GeparOLA (fase I não comparativo)	HER2-negativo (106; TN cohort, 77)	P-O → EC P-Cb → EC	56.0 (43.4-68.0) 59.3 (41.7-75.2)	NA
	GeparNuevo (fase I)	TN (1 7 4)	Durva → Durva-NabP → Durva-EC Durva → Placebo-NabP → Placebo-EC	53.4 (42.5-61.4) Window cohort: 61.0 44.2 (33.5-55.3) Window cohort: 41.4	1.45 (0.80-2.63), p = 0.224 Window cohort: 2.22 (1.06-4.64), p = 0.035
Imunoterapia	Keynote-522 (fase II)	TN (6 0 2)	Pembro-NabP-Cb → A/E-C-Pembro Placebo-NabP-8C → A/E-C-Placebo	64.8 (59.9-69.5) 51.2 (44.1-58.3)	Estimated treatment difference: 13.6% (5.4-21.8, p = 0.001)
	NeoTRP oPD1 (fase II)	TN (2 8 0)	Alezo-NabP-Carboplatin NabP-Cb	43.5 (35.1-52.2) 40.8 (32.7-49.4)	1.11 (0.69-1.79), p = 0.66
	Impassion 031 (fase II)	TN (3 3 3)	Placebo-NabP → Placebo-AC Alezo-NabP → Alezo-AC	41.1 57.6	Delta RPC 16.5 (5.9-27.1), p = 0.0044
	ISPY-2 (fase II)	HER2- (205; TN cohort, 21)	Pembro-P → AC P → AC	TN: 62 (44-75) TN: 22 (13-30)	>99.9% de probabilidade de ser superior ao grupo controle

Adaptado de: Migliola F, et al. *Breast Cancer Reviews*. 2021 May 12;96:102222

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

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

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 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)
I-SPY2	T → AC	Pembrolizumab	60% versus 22%	NA	NA
IMpassion031	Nab-paclitaxel → AC	Atezolizumab	58% versus 41% (p = 0.004)	69% versus 49%	48% versus 34%
KEYNOTE-522	Cb+T → AC	Pembrolizumab	65% versus 51% (p < 0.001)	69% versus 55%	45% versus 30%
GeparNuevo	Nab-paclitaxel → EC	Durvalumab	53% versus 44% (p = 0.287)	58% versus 50%	44% versus 18%
NeoTrip	Cb + Nab-paclitaxel	Atezolizumab	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: doxorubicina, 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 triplo 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 locorregionais (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.

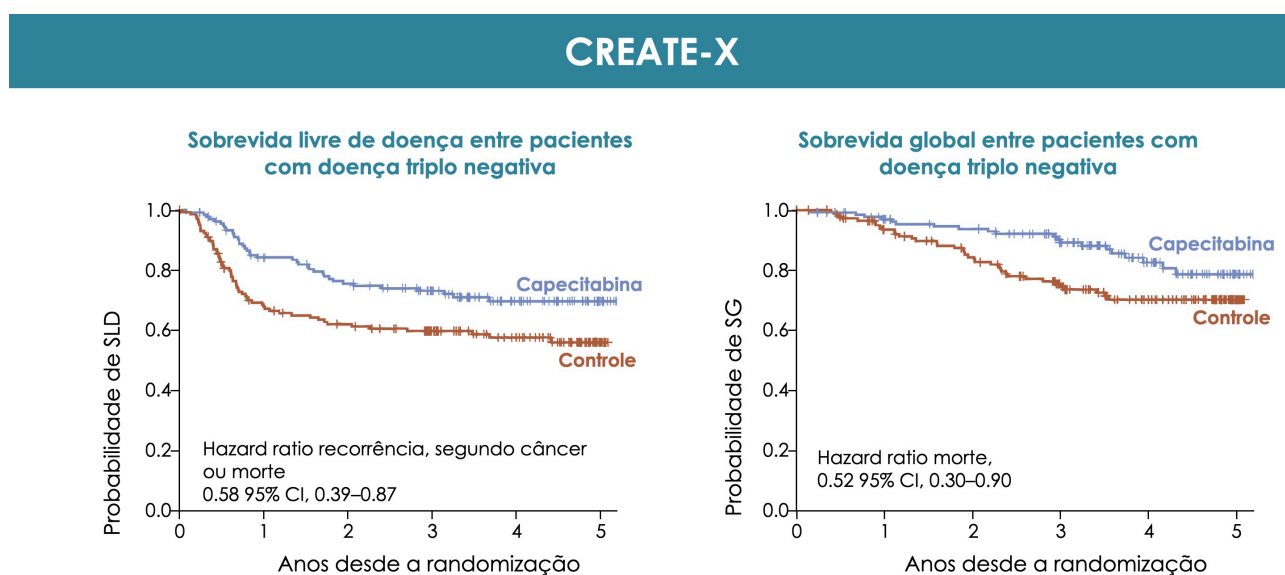


Figura 2

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 locorregional, 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):

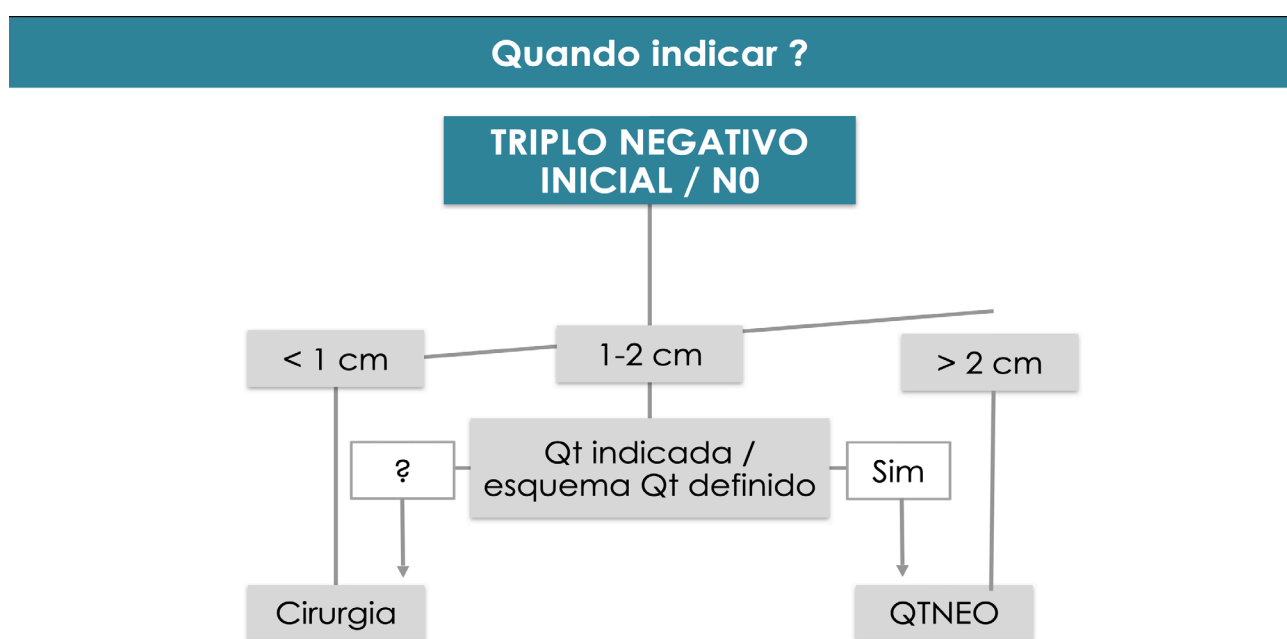


Figura 3.

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 SBM-SP: **59,3% NÃO | 40,7% SIM**

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

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 (BrighTNess): 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, Puztai 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

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

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, nos EUA, tanto atezolizumabe, como pembrolizumabe são aprovados para tratamento em 1ª linha de tumores triplo negativos que sejam positivos para a expressão de PDL1, enquanto que no Brasil, apenas o atezolizumabe tem aprovação.

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

No mesmo simpósio de San Antonio em 2019, os dados do estudo KEYNOTE – 522 foram apresentados. Estudo de fase 3 que avaliou o papel da adição de pembrolizumabe a 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. Os primeiros dados divulgados em San Antonio 2019 demonstraram aumento absoluto de taxa de resposta patológica completa de 13,6% (64,8% vs 51,2%, $p=0,00055$). Na ESMO 2021, com seguimento mediano de 37 meses, foram apresentados os dados de sobrevida livre de recorrência com mediana em 36 meses de 84,5 % para o grupo do pembro versus 76,8% para o grupo placebo (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 adjuvante 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, mas em seguimento mais longo, em 3 anos, apresenta os desfechos de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de recorrência a distância com tendência a favorecer a imunoterapia.

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 + Atezolizumabe	Nab-paclitaxel-EC + Durvalumabe	Paclitaxel-AC ou EC + Pembrolizumabe	Nab-paclitaxel-AC + Atezolizumabe
Objetivo Primário	SLR	RPC	RPC/SLR	RPC
RPC	53,4% 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 76,8% (3 anos)	ND

Tabela 1 – Tabela com os principais estudos de imunoterapia neoadjuvante em câncer de mama triplo negativos
 RC patológica: resposta completa patológica
 SLR: sobrevida livre de recorrência
 ND: não disponível

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 demonstre 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. Em Julho de 2021 o FDA concedeu aprovação de pembrolizumabe neste contexto, e no Brasil, ainda aguardamos a aprovação pela ANVISA para uso na neoadjuvância.

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. No Brasil, aguardamos a aprovação da ANVISA para que tal estratégia seja amplamente adotada.

IMUNOTERAPIA DEVE FAZER PARTE DA NEOADJUVÂNCIA E ADJUVÂNCIA EM CÂNCER DE MAMA TN?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **55,6% SIM | 44,4% NÃO**

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

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. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Res* 2020; 80: GS3-04

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

-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

-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

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

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 adjuvante 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).

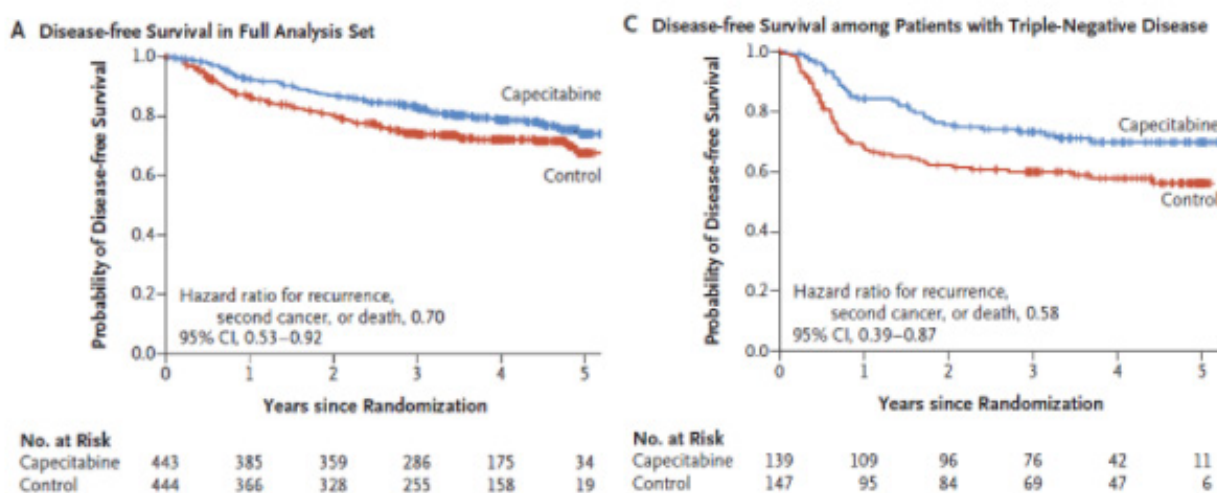


Fig. 2A e 2C .N Engl J Med 2017;376:2147-59.

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.

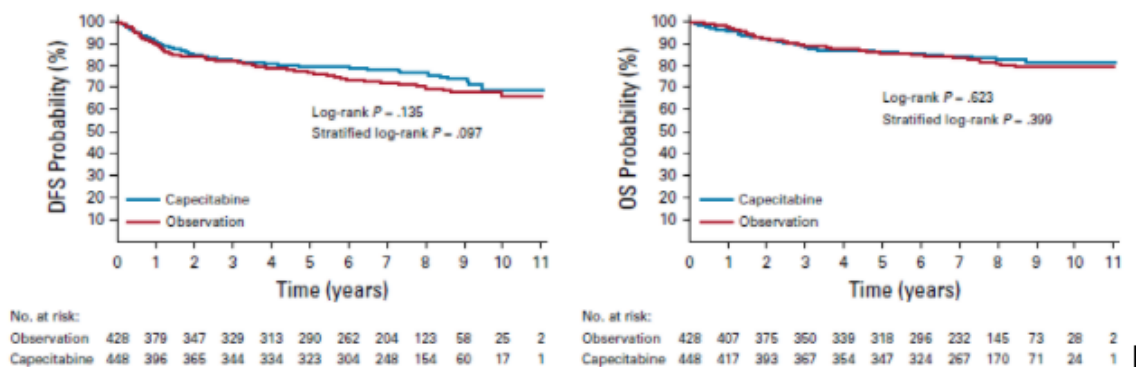


Fig.2A e 2B GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904

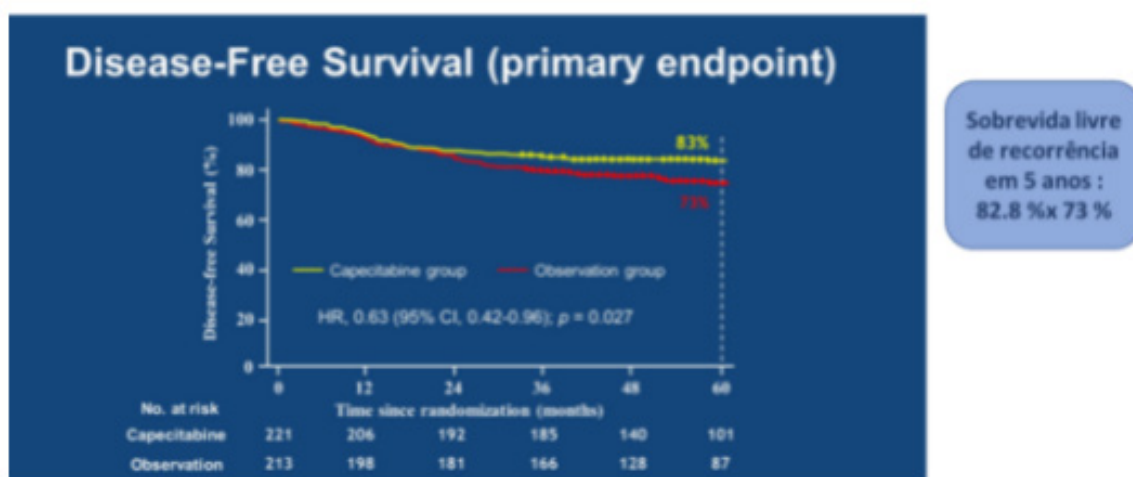
Discussão

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 sobrevivência.

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.

Embora não se enquadre no mesmo contexto de tratamento adjuvante 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 SBM-SP: 92,6% SIM | 7,4% NÃO

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

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, Würstlein 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

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.

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 factor 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

De acordo com o exposto, conclui-se que em paciente com CMTN:

Radioterapia após cirurgia conservadora:

Dever ser realizada de rotina

Não se deve omitir a radioterapia em pacientes idosas

Não se deve realizar radioterapia parcial da mama

Radioterapia após mastectomia:

Dever ser realizada de rotina para as indicações clássicas (tumores maiores de 5 cm, linfonodo positivo e/ou margens positivas)

Doença T1-T2, N0: tema controverso (considerar fortemente)

RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: QUANDO INDICAR?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **80% NÃO | 20% SIM**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **51,9% NÃO | 48,1% SIM**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **57,9% SIM | 42,1% NÃO**

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, Hennesy 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.

-Burststein 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 NO MO 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.

- 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'Rourke 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.
- Haq 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 multicenter 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 ypNO 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.