

- 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 LUMINAL

APOIO INSTITUCIONAL



Tumores cT3 cN0, com perfil lobular ou luminal A devem receber terapia neoadjuvante?

Rogério Fenile

Página 8

As assinaturas genéticas têm utilidade em pacientes com axila positiva (pn1)?

Felipe Eduardo Martins de Andrade

Página 13

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

Renata Arakelian

Página 19

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 LUMINAL

André Mattar

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

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, basaloide 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 apresentem 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 demoram 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, Endopredict, 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.

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

Mastologista e pós-graduanda da UNIFESP

Gil Facina

Mastologista e Professor Associado Livre-docente da UNIFESP

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 pacientes 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-quimioterapia. 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 NEoAdjuvante), 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 incluídas 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.

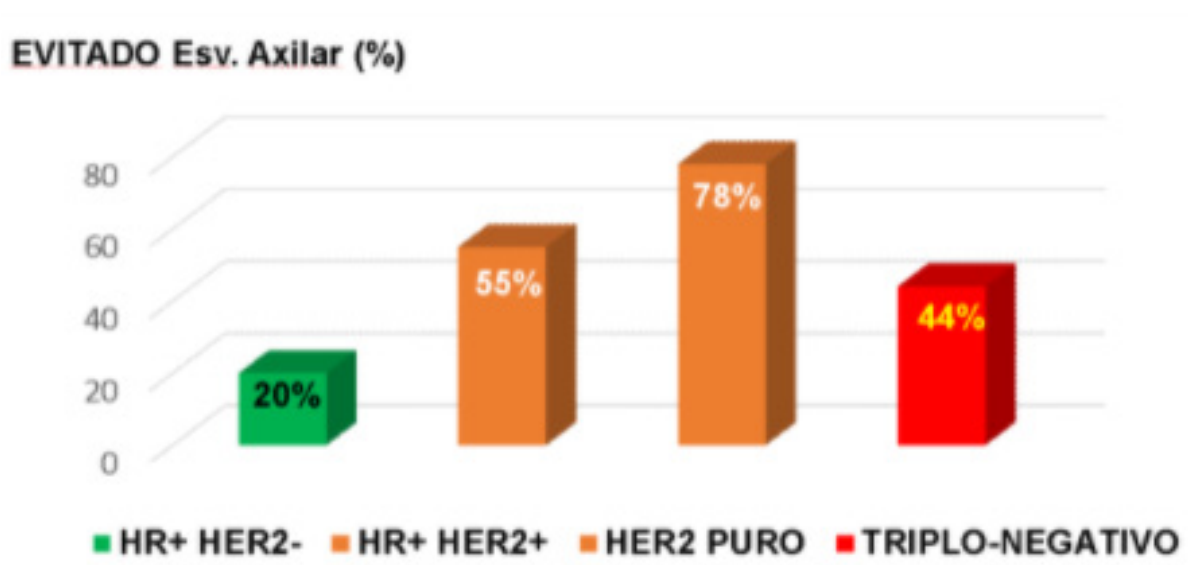


Figura 1: Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 4515-22

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 SBM-SP: **52,6% NÃO | 47,4% SIM**

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

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, Kenezevic 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

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

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 Epirubicina 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 (73 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, Elis 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

Elis et al 2001

Kurosumi em 2018 propôs a utilização do Pepi Score acrescido do status do receptor de progesterona para avaliar a expectativa de resposta 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 TransNEOS 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 neoadjuvancia, 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 SBM-SP: **55,3% NÃO | 44,7% SIM**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **64,3% SIM | 35,7% NÃO**

Bibliografia:

- Alba E, Calvo L, Albanelli J et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (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

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-Graduada em Ciências da Saúde pelo Hospital Sírio Libanês

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)

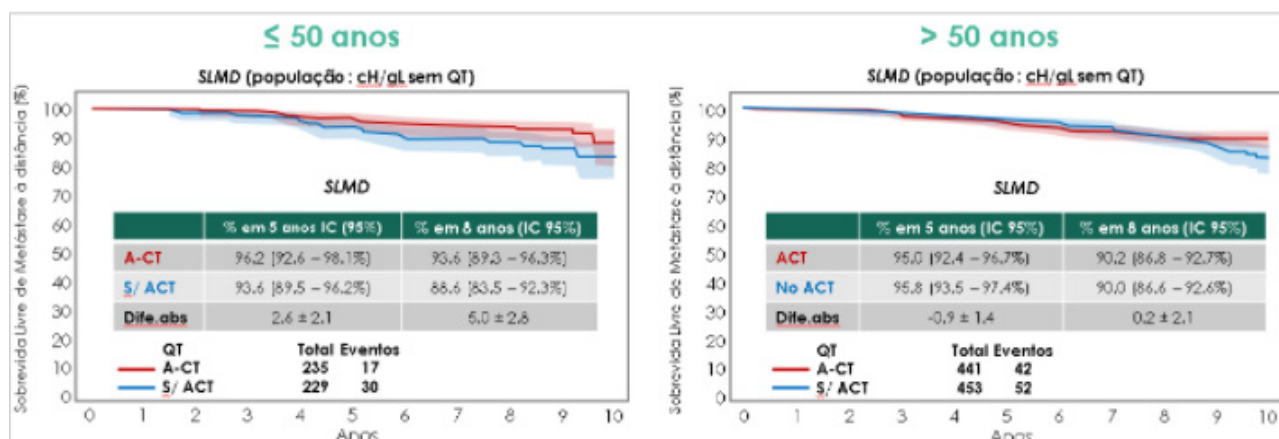


Figura 1. Sobrevida livre de doença a distância estratificada por idade.

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=.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 desfecho, mesmo quando estratificada de acordo com o comprometimento axilar.

	Chemotherapy plus ET (n = 2,509)	ET alone (n = 2,506)	HR (95% CI)	p value
5-year IDFS				
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 estratificada 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 SBM-SP: **89,5% SIM | 10,5% NÃO**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **65,7% SIM | 34,3% NÃO**

Bibliografia:

-Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge 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, Delaloge 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

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.

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 efeitos 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 de aromatase. Consideram-se sempre os efeitos colaterais e a aderência da paciente ao tratamento.

A DURAÇÃO IDEAL DA TERAPIA ENDÓCRINA É PADRONIZADA?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **65,8% NÃO | 34,2% SIM**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **77,1% NÃO | 22,9% SIM**

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 Gralow 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

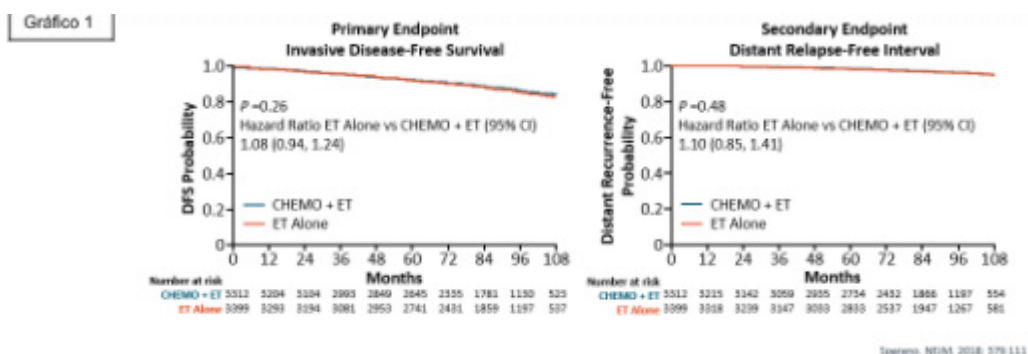
AS ASSINATURAS GENÉTICAS DEVEM SER SOLICITADAS EM MULHERES SEM INDICAÇÃO CLÍNICA DE QUIMIOTERAPIA?

Renata Arakelian

Oncologista Clínica do grupo Americas.

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 estrogênio, 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).



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.

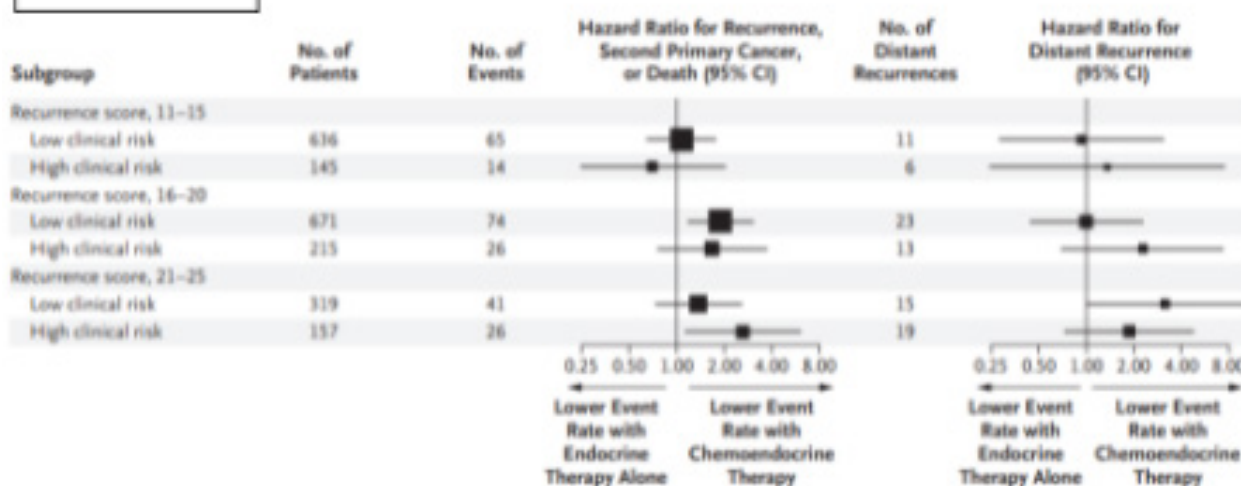
Tabela 1

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	Δ 0.8%	98.1 ± 0.7	93.6 ± 1.4
16-20, Chemo + ET		98.9 ± 0.5	95.2 ± 1.3
21-25, ET	Δ 3.2%	93.2 ± 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. NEJM. 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).

Gráfico 2



Sparano. NEJM. 2019; 380:2395

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.

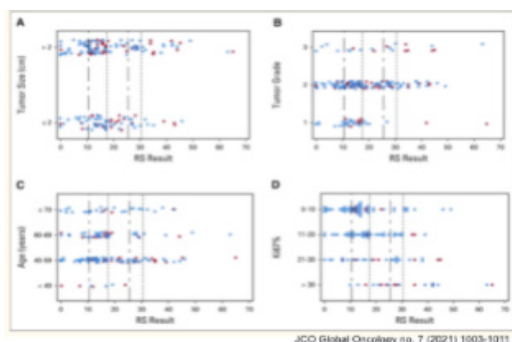
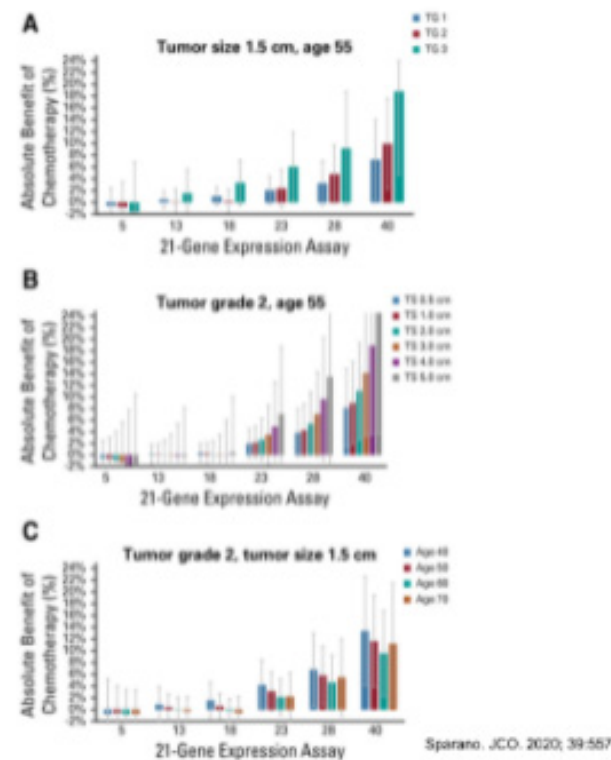
Com o RSclin é possível estimar o benefício absoluto da quimioterapia integrando o impacto do RS, grau tumoral, tamanho e idade no prognóstico e o efeito preditivo do RS no benefício da quimioterapia. Os resultados indicam que nem todos os pacientes com fatores de risco clássicos favoráveis não derivam benefício da quimioterapia (Figura 2).

Tabela 2

Study Arm	No. (%)						
	Total	Tamoxifen and Goserelin/placebo	Anthracycline Without Tamoxifen	Anthracycline Plus Tamoxifen	CMF	Other	No Chemotherapy
No.	1,959	554	224	246	52	61	80
Fig. 2							
Median (range)	54 (23-75)	57 (23-74)	57 (31-75)	53.5 (30-75)	63.5 (40-75)	54 (34-75)	56 (36-75)
HR	1.49 (42)	1.50 (42)	1.50 (42)	1.49 (42)	1.53 (47)	1.49 (42)	1.50 (42)
Mean (SD)	55.8 (8.4)	56.2 (8.3)	56.3 (8.8)	53.3 (8.8)	60.0 (8.7)	55.4 (8.8)	55.9 (8.4)
n=0	79 (6)	33 (6)	33 (6)	26 (11)	1 (2)	1 (2)	5 (6)
43-50	330 (24)	127 (23)	76 (33)	65 (27)	10 (20)	29 (48)	23 (28)
51-60	512 (37)	217 (37)	137 (61)	92 (38)	12 (23)	23 (38)	33 (41)
61-70	395 (28)	189 (33)	90 (40)	52 (21)	20 (38)	26 (43)	19 (23)
71-75	73 (5)	27 (5)	15 (6)	9 (4)	9 (17)	4 (7)	9 (11)
Postmenopausal	467 (28)	158 (27)	91 (37)	99 (41)	10 (20)	25 (41)	24 (27)
Postmenopausal	982 (72)	401 (73)	243 (111)	147 (59)	42 (81)	36 (58)	60 (73)
Tumor size, cm							
Median (range)	1.7 (0.2-21.4)	1.7 (0.2-8.4)	1.8 (0.2-21.4)	1.9 (0.6-7.0)	1.3 (0.6-1.7)	1.8 (0.2-3.8)	1.7 (0.6-3.0)
HR	11.3 (2.2)	12.5 (2.3)	12.2 (2.2)	12.4 (2.2)	12.4 (2.2)	11.3 (2.2)	11.3 (2.2)
Mean (SD)	1.88 (0.99)	1.9 (0.8)	1.9 (1.4)	2.1 (2.0)	1.6 (0.7)	1.9 (0.8)	1.9 (0.7)
Distribution							
≤1.0	388 (14)	73 (13)	51 (23)	31 (13)	11 (21)	14 (23)	8 (10)
1.1-2.0	742 (53)	324 (58)	380 (174)	289 (120)	30 (58)	44 (74)	34 (42)
2.1-3.0	348 (25)	153 (28)	75 (33)	74 (30)	9 (17)	13 (21)	22 (27)
3.1-4.0	91 (7)	39 (8)	22 (10)	21 (9)	2 (4)	8 (13)	5 (6)
≥4.1	29 (2)	9 (2)	6 (3)	9 (4)	0	0	0
Unknown	1	1	0	0	0	0	0
Histologic grade							
Low	89 (7)	34 (6)	22 (10)	17 (7)	1 (2)	5 (8)	10 (12)
Intermediate	530 (43)	209 (40)	146 (65)	90 (38)	26 (51)	26 (43)	33 (41)
High	601 (50)	277 (50)	350 (159)	132 (55)	20 (40)	48 (80)	44 (55)
Unknown	29	9	6	5	5	2	2
ER expression							
Negative	40 (3)	17 (3)	10 (5)	10 (4)	1 (2)	2 (3)	0
Positive	1349 (67)	537 (97)	324 (147)	236 (96)	51 (98)	79 (130)	80 (100)
HER2 expression							
Negative	465 (30)	177 (32)	75 (33)	41 (17)	15 (29)	36 (60)	27 (34)
Positive	948 (70)	380 (68)	257 (117)	161 (67)	37 (71)	58 (97)	42 (52)
Unknown	36	31	2	2	0	1	0
Unknown ER							
Low	349 (44)	206 (37)	149 (68)	89 (36)	26 (50)	29 (48)	37 (46)
High	770 (57)	323 (58)	179 (81)	149 (62)	21 (40)	48 (80)	36 (45)
Unknown	30	30	6	5	5	2	2

JAMA Oncol. 2020;6(3):367-374

Figura 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)

Tabela 3

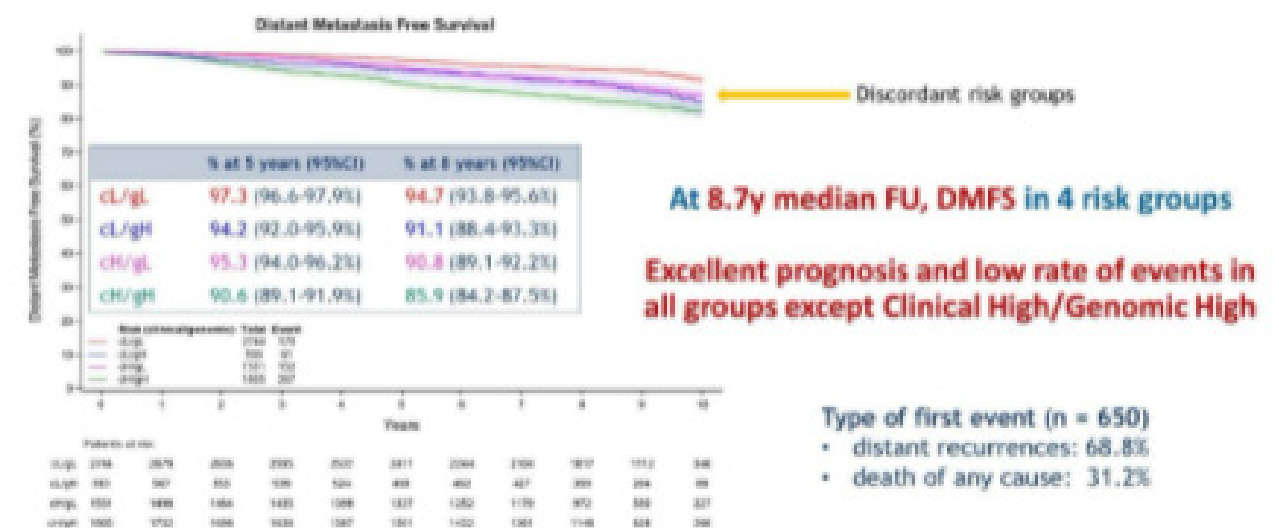
Distant metastasis-free survival in early breast cancer by clinical and genetic risk groups

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.

Oncologist. 2021 Feb; 26(Suppl 2): S13-S14

Gráfico 3



ASCO 2020. Apresentação Felina Cardoso

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 SBM-SP: **52,6% NÃO | 47,4% SIM**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **65,7% NÃO | 34,3% SIM**

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.