



MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

Tumor Localmente Avançado

APOIO INSTITUCIONAL



Há espaço para hormonioterapia neoadjuvante nos tumores luminais localmente avançados?
Quais situações?

Pedro Henrique Zavarize De Moraes

Carcinoma inflamatório: temos evidência para realizar reconstrução imediata e biópsia de linfonodo sentinela?

Natalie Rios Almeida

Axila n2 pré neoadjuvância: podemos evitar a linfonodectomia axilar?

S.José Roberto Morales Piato

MEMBROS DA DIRETORIA (2020-2022)

Presidente:

Guilherme Novita Garcia

Vice-Presidente:

Eduardo Pessoa

Membros:

Adriana Yoshimura - 1º secretária

Joaquim Araújo Neto - 2º secretário

André Mattar - 1º tesoureiro

Fábio Bagnoli - 2º tesoureiro

Marcelo Madeira - Diretor científico

MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO (2020-2022)

Adriana Akemi Yoshimura

Ailton Joioso

Alfredo Barros

André Mattar

Carlos Alberto Ruiz

Carlos Elias Fristachi

Celso Taniguchi

Cesar Cabello dos Santos

Daniel Tiezzi

Edson Mantovani Barbosa

Eduardo Carvalho Pessoa

Evandro Fallaci

Fabiana Makdissi

Fábio Bagnoli

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

TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO

Fábio Bagnoli

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

Bruno Carelli

Médico mastologista da Faculdade de Medicina do ABC; Médico mastologista da BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

A reunião de consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo (SB-MSP) sobre TUMORES LOCALMENTE AVANÇADOS (TLA) abordou temas que geram dúvidas na conduta. Reunimos cinco especialistas para responder e debater sobre cinco perguntas pré-definidas envolvendo o manejo de pacientes acometidas por tumores localmente avançados, para assim elaborarmos as diretrizes da SBM-SP.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Baseado no estadiamento do TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) TLA são os: T3, T4, N2 e N3. As indicações clássicas de terapia neoadjuvante continuam na prática clínica com intuito de tornar tumores inoperáveis em operáveis, transformar cirurgia radical em conservadora e avaliar a resposta in vivo do tumor frente ao medicamento. Estudos mais recentes demonstram o benefício em se atingir resposta patológica completa resultando em maior sobrevida livre de doença e sobrevida global e alteração da adjuvância a depender da resposta à terapia neoadjuvante. Desta forma, as indicações de neoadjuvância aumentaram mesmo em tumores de menores dimensões triplo negativos e superexpressores de HER2. Questões relacionadas aos TLA e hormonioterapia neoadjuvante, reconstrução mamária, descalonamento da cirurgia axilar, cirurgia conservadora associada à reparação mamária estão sendo cada vez mais discutidas.

Selecionamos 5 temas atuais sobre TLA e 5 especialistas para discorrerem sobre os assuntos:

Moderadores: Fábio / Bruno

Palestrantes e Temas: 1-5

TODO TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO É SINÔNIMO DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

Benedito de Sousa Almeida Filho

Especialista em Ginecologia, Obstetria e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP); Mestre e Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FMB-UNESP); Membro do Centro de Avaliação em Mastologia do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP.

Introdução

O carcinoma localmente avançado da mama (CLAM) corresponde a um grupo amplo e heterogêneo de tumores mamários cuja definição clássica não é uniforme na literatura quanto aos estágios que são englobados. No entanto, sua definição mais aceita tem como base o estadiamento anatômico e inclui tumores T3 N0-3 (tumores com mais de 5 cm e qualquer acometimento linfonodal); tumores N2-3 (presença de linfadenopatia regional caracterizada por linfonodos clinicamente fixos, comprometimento de linfonodos infra e supraclaviculares ou da cadeia torácica interna) independentemente do estágio do tumor; e tumores T4 N0-3 (tumores de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica ou pele, ou ambos, incluindo úlcera ou nódulos satélites, independentemente da linfadenopatia regional). De forma geral, podemos dizer que engloba os tumores com estágio clínico (EC) III e o T3N0M0 (EC IIB). Apesar de algumas referências colocarem o carcinoma inflamatório (T4d) como pertencente ao grupo do CLAM, muitas vezes ele é tratado como um grupo específico devido às suas características clínico-patológicas, prognósticas e terapêuticas únicas (neste documento específico, o carcinoma inflamatório não será o foco da discussão). O CLAM pode ainda ser classificado em operável ("largely operable") ou inoperável ("truly inoperable") com base na probabilidade de obter margens negativas após uma abordagem cirúrgica inicial, estando no subgrupo do CLAM operável principalmente os tumores T3N0M0 e T3N1M0.

Na literatura científica, apesar de ser considerado um grupo de tumores que não tem diferença de prevalência em relação à histologia e fenótipos moleculares, podemos identificar duas cronologias que culminam no diagnóstico avançado do câncer de mama: o CLAM por crescimento rápido, tipicamente caracterizado por tumores intrinsecamente agressivos, triplo-negativos, HER2+, grau histológico 3 e que geralmente apresentam mutações genéticas específicas (Rhoc, Gtpase WISP3) e o tumor localmente avançado por "negligência", que é geralmente diagnosticado após anos da percepção clínica inicial, sendo caracterizado por tumores intrinsecamente indolentes, luminais, com histologia favorável e mais comum em pacientes idosas.

O CLAM representa um conjunto de tumores com grande importância na prática clínica pelo desafio que representam, uma vez que possuem alta taxa de falha terapêutica local-regional e sistêmica, alto risco de metástase precoce e, de novo, bem como baixos índices de sobrevida. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61% (países em desenvolvimento: 57%, países desenvolvidos: 78%). Desta forma, são estágios que exigem uma equipe multidisciplinar em pleno contato e coordenação para abordagem adequada.

EPIDEMIOLOGIA

Há grande discrepância entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento quanto aos dados epidemiológicos do CLAM. A níveis continentais, enquanto dados do CONCORD e do National Cancer Database mostram que aproximadamente 8,5% e 4-10% das pa-

cientes na América do Norte e na Europa apresentam diagnóstico de câncer de mama em estágios localmente avançados, respectivamente; estudos epidemiológicos recentes na América Latina (Pinto et al., 2019; Almeida et al. 2022), mostram que o EC III representa 16-35% dos casos diagnosticados de câncer de mama, sem diferenças estatísticas entre os países Brasil, Argentina, Chile e Uruguai. Quanto ao panorama específico do Brasil, o estudo coorte AMAZONA (2020) mostrou que 27% dos casos de câncer de mama são diagnosticados no EC III e o cenário é pior quando são comparados os sistemas de assistência (33,5% no sistema público e 14,7% no sistema privado).

Revisão de leitura

Segundo as principais referências atuais, o CLAM representa uma das principais indicações da terapia sistêmica neoadjuvante. De fato, historicamente, os primeiros estudos sobre o papel da quimioterapia (QT) neoadjuvante no tratamento do câncer de mama foram realizados no contexto do carcinoma localmente avançado. Atualmente, segundo as diretrizes 2022 do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), além de tornar tumores operáveis, a terapia neoadjuvante no contexto do CLAM possibilita e facilita a realização de cirurgias conservadoras, reduz a morbidade cirúrgica da mama e/ou axila e fornece informações prognósticas importantes, especialmente quando a resposta patológica completa (pCR) é alcançada.

Considerando estudos atuais avaliando o papel da QT neoadjuvante especificamente no contexto de CLAM, temos dados que corroboram com estas indicações. Na coorte de Choudhary et al. (2020) que avaliou 600 pacientes com doença localmente avançada submetidas à QT neoadjuvante, foi observada uma taxa de pCR de 21%, sendo que 17% das pacientes apresentaram um downstaging que possibilitou a realização de cirurgia conservadora. No estudo de Agarwal et al. (2020), das 224 pacientes com CLAM que foram submetidas à terapia neoadjuvante, a taxa de pCR foi de 15,2% e esteve associada a melhor prognóstico. Já na coorte brasileira de Da Silva et al. (2020) que avaliou especificamente pacientes com tumor triplo-negativo localmente avançado, a pCR foi alcançada em 21,2% das 235 pacientes e esteve associada a melhor taxa de sobrevida global e específica do câncer. De fato, as diretrizes mais atuais da ASCO sobre terapia neoadjuvante (Korde et al., 2021) apresentam como sua primeira recomendação que a QT neoadjuvante é o tratamento de escolha para pacientes com carcinoma inflamatório, doença inoperável ou localmente avançada no diagnóstico inicial (nível de evidência: baixo, recomendação: forte). No contexto brasileiro, de forma semelhante, segundo as últimas recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) (Vieira et al., 2021), para aumentar a taxa de ressecabilidade, a QT neoadjuvante é o tratamento padrão para o CLAM, sendo que esta apresenta sobrevida global equivalente ao tratamento adjuvante, com a vantagem de aumentar as taxas de cirurgia conservadora e capacidade de selecionar as pacientes com melhor probabilidade de sobrevida, ou seja, aquelas que alcançam resposta patológica completa.

Mais recentemente, novos estudos, especialmente pós-pandemia COVID-19, têm trazido à tona o papel potencial da hormonioterapia (HT) neoadjuvante como alternativa para a QT neoadjuvante, especialmente para pacientes na pós-menopausa com tumores luminais de características intrínsecas menos favoráveis a responder à QT e em contexto clínico de maior risco (ex. múltiplas comorbidades). Este inclusive tem sido um foco de discussão em diretrizes internacionais mais atuais. Na 5ª edição do ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (2020): (1) A terapia sistêmica (não cirurgia ou RT) deve ser o tratamento inicial para o CLAM (nível de evidência: III); (2) As opções de terapia neoadjuvante para o CLAM RH-positivo incluem QT com antraciclina e taxano ou hormonioterapia (HT) (nível de evidência: I); (3) A escolha entre QT e HT neoadjuvante como tratamento inicial dependerá das considerações do tumor (grau, expressão de biomarcadores) e do paciente (estado menopausal, comorbidades, preferência) (nível de evidência: opinião de expert); (4) Após terapia sistêmica pré-operatória eficaz com ou sem RT, a cirurgia será possível em muitos pacientes, que consistirá em mastectomia com dissecação axilar na maioria dos casos, mas em pacientes selecionados com boa resposta, a cirurgia conservadora pode ser possível (nível de evidência: II).

Da mesma forma, as últimas diretrizes canadenses sobre tratamento neoadjuvante do câncer de mama (Gandhi et al. 2022) estabelecem que: (1) A QT neoadjuvante é o padrão de tratamento para todos os casos de CLAM, definidos como tumores T3-T4 e/ou N2-N3 e todos os casos de carcinoma inflamatório, independentemente dos biomarcadores; (2) Há uma sugestão de que carcinomas lobulares podem não responder bem à QT neoadjuvante; no entanto,

na ausência de evidência nível I sugerindo o contrário (e o potencial de tumores de histologia mista), CLAM com histologia lobular ainda serão frequentemente tratados com QT neoadjuvante; (3) A HT neoadjuvante ainda não é considerada padrão de tratamento até o presente momento. No entanto, ela pode ser considerada para tumores RH-positivos HER-negativos com a preferência de evitar QT (devido a idade, comorbidades ou status funcional). Candidatas a QT que podem se beneficiar de HT neoadjuvante ao invés de QT neoadjuvante apresentam alta expressão de RE/RP e baixos índices de Ki67 ao diagnóstico, e/ou após 4 e 12 semanas do início da terapia, e/ou escores baixos em assinaturas genéticas (embora o uso de assinaturas genéticas para selecionar candidatas para HT versus QT neoadjuvante ainda esteja a nível de pesquisa até o momento).

No geral, podemos então afirmar que a quimioterapia neoadjuvante ainda é o padrão para os carcinomas localmente avançados da mama. Sua indicação e benefício são evidentes para tumores triplo-negativos, HER2-positivo e tumores luminais (especialmente para pacientes na pré-menopausa, tumor de alto grau e alto índice Ki67). Tem crescido no cenário neoadjuvante a utilização de novas terapias-alvos e da HT neoadjuvante e ainda aguardamos mais estudos sobre possíveis biomarcadores que possam nortear a escolha da melhor terapia neoadjuvante e interpretação da resposta pós-tratamento cirúrgico.

Conclusão

Todo tumor localmente avançado é sinônimo de quimioterapia neoadjuvante? **SIM**

TODO TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO É SINÔNIMO DE QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **40% SIM | 60% NÃO**

Opinião Sócios SBM-SP: **56% SIM | 44% NÃO**

Bibliografia:

- Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Mar;12(3):147-62.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer - Version 4.2022
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offerken BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505.
- Gandhi S, Brackstone M, Hong NJL, Grenier D, Donovan E, Lu FI, Skarpathiotakis M, Lee J, Boileau JF, Perera F, Simmons C, Joy AA, Tran WT; Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium. A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 May;193(1):1-20.

HÁ ESPAÇO PARA HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE NOS TUMORES LUMINAIS LOCALMENTE AVANÇADOS? QUAIS SITUAÇÕES?

Pedro Henrique Zavarize De Moraes

*Oncologista clínico do Hospital Israelita Albert Einstein
Oncologista clínico do grupo OncoClínicas São Paulo.*

Mariela Degan Barros Battistella

Fellow em mastologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Danielle R. Martin Matsumoto

*Médica Mastologista - Hospital Israelita Albert Einstein
Equipe cirurgia oncológica - Hospital Municipal da Vila Santa Catarina
Coordenadora do programa de Aprimoramento em Mastologia - SBIBAE.*

Introdução

Sabe-se que nem sempre os tumores luminais apresentam boa resposta à quimioterapia. Somando-se o fato de que alguns tumores localmente avançados podem ser poupados de quimioterapia, surge essa importante questão da indicação de hormonioterapia neoadjuvante. Esta permite a observação in vivo da sensibilidade tumoral ao tratamento, bem como, nos casos de resposta satisfatória com redução tumoral, possibilidade de downstaging cirúrgico.

Discussão

A definição de doença localmente avançada pode variar de acordo com a referência. A grande maioria dos ensaios clínicos coloca como localmente avançados os tumores a partir dos estádios IIB (cT3 cN0), IIIA, IIIB e IIIC. Esta discussão pode ser dividida em dois aspectos principais:

1. a taxa de resposta e downstaging cirúrgico.
2. a segurança na omissão da quimioterapia em pacientes com tumores avançados, baseado no status menopausal da mulher.

É necessário entender os motivos da neoadjuvância. Segundo o NCCN em sua versão 4.2022, abaixo estão as principais indicações de neoadjuvância (hormonal ou não) pertinentes aos tumores luminais:

1. Facilitar cirurgia conservadora mamária
2. Ganhar tempo para resultado de teste genético que pode modificar planejamento cirúrgico
3. Ganhar tempo para melhor planejamento do tratamento cirúrgico
4. Pode propiciar descalonamento cirúrgico axilar

Neste mesmo campo, deve-se ter cuidado especial para evitar super tratamento ou subtratamento por falhas de estadiamento clínico inicial.

1. Taxa de resposta e tipos de cirurgia

Uma grande metanálise de Spring et al publicada no JAMA em 2016 comparou uso de endocrinoterapia versus quimioterapia no cenário neoadjuvante. Foram confirmadas as taxas de resposta similares entre ambos grupos, seja clínica, radiológica ou patológica. Quando se comparou a realização de cirurgia conservadora, foi observada ausência de diferença estatística entre os dois grupos, com aparente maior benefício ao grupo submetido à hormonioterapia neoadjuvante. Nesse mesmo estudo, a comparação entre o uso de Inibidor de Aromatase (IA) com Tamoxifeno (TMX) confirmou maior benefício dos inibidores de aromatase.

O estudo GEICAM/2006-03 fase 2 randomizou aproximadamente 100 pacientes em dois braços, um com quimioterapia (ECx4 seguido de Docetaxelx4) e outro com Exemestano por 24 semanas (associado a Goserelina nas pacientes no menacme), em neoadjuvância. Cerca de metade das pacientes estavam no menacme. Foi evidenciada maior taxa de resposta (com significância estatística) nas pacientes em pré-menopausa com quimioterapia. Já nas pacientes em menopausa, a taxa de resposta foi numericamente superior nas pacientes do braço de inibidor de aromatase do que no braço quimioterapia. A taxa de descalonamento cirúrgico (mastectomia para cirurgia conservadora) para as pacientes em menopausa que receberam IA também foi comparável àquelas que receberam quimioterapia.

1. Segurança de omitir quimioterapia baseado no status de menopausa

Importante levar em consideração as diferenças entre as pacientes na pré-menopausa e na menopausa.

O estudo TaylorX validou o uso de Oncotype em mulheres com axila negativa. Levando-se em consideração a análise secundária, que estratifica concomitantemente o risco clínico e o status de menopausa, se nota uma redução de risco mais pronunciada com uso de quimioterapia em pacientes no menacme do que nas mulheres já no climatério. Mesmo com a maioria das pacientes do estudo apresentando-se em fase inicial da doença, a quimioterapia se faz mais importante no menacme. Outro estudo importante é uma análise exploratória do MINDACT, que avalia o resultado do emprego do Mamma-print de acordo com a idade. Nesse estudo, as pacientes de risco clínico alto e risco genômico baixo foram comparadas em 2 grupos distintos: menos de 50 anos ou mais de 50 anos. No primeiro grupo de mulheres com menos de 50 anos, foi observado benefício numérico sem significância estatística com o emprego de quimioterapia. Resultado não observado nas mulheres na pós-menopausa. O estudo RXponder avaliou a omissão de quimioterapia baseada no resultado do Oncotype em mulheres operadas por câncer de mama com axila positiva. Novamente observa-se que nas pacientes no menacme a quimioterapia apresenta benefícios em sobrevida. Para pacientes em menopausa o uso da quimioterapia não apresentou benefício quando o valor de Oncotype era menor do que 26.

O estudo Coralleen é um estudo fase II que testou a assinatura genética PAM-50 pré e pós neoadjuvância hormonal associado a inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6 ou neoadjuvância quimioterápica em pacientes com tumores com receptores hormonais positivos e HER2 negativo. Esse estudo randomizou aproximadamente 50 pacientes em cada braço. A redução de risco do PAM50 pré e pós tratamento foi semelhante em ambos grupos (quimioterapia versus hormonioterapia com inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6). Quando avaliamos resposta clínica, radiológica ou patológica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O que infere segurança da omissão de quimioterapia em grupos selecionados de pacientes, além de manutenção de boa taxa de downstaging.

Conclusão

Em pacientes com tumores luminais localmente avançados na menopausa, a terapia neoadjuvante hormonal pode ser opção segura e menos tóxica. Sobretudo naqueles tumores com perfil de maior positividade para os receptores hormonais e menor grau de diferenciação. O uso de teste genômico parece promissor na neoadjuvância, apesar de ainda não termos dados seguros para essa indicação.

HÁ ESPAÇO PARA HORMONIOTERAPIA NEOAJUVANTE NOS TUMORES LUMINAIS LOCALMENTE AVANÇADOS? QUAIS SITUAÇÕES?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

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

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

Bibliografia:

- Nacional Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V4.2022*
- L. M. Spring et al., "Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis," *JAMA Oncology*, vol. 2, no. 11. American Medical Association, pp. 1477–1486, Nov. 01, 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.
- K. Hong, L. Yao, X. Sheng, D. Ye, and Y. Guo, "Neoadjuvant therapy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR+/HER2- breast cancer: A systematic review and meta-analysis," *Oncology Research and Treatment*, vol. 44, no. 10. S. Karger AG, pp. 557–567, Oct. 01, 2021. doi: 10.1159/000518573.
- S. Noguchi et al., "Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial," *Lancet Oncology*, vol. 13, pp. 345–352, 2012, doi: 10.1016/S1470.
- G. Barchiesi et al., "Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 10. MDPI AG, May 02, 2020. doi: 10.3390/ijms21103528.

CARCINOMA INFLAMATÓRIO: TEMOS EVIDÊNCIA PARA REALIZAR RECONSTRUÇÃO IMEDIATA E BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA?

Natalie Rios Almeida

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

Nicoli Serquiz de Azevedo

Graduação em medicina pela Universidade Potiguar -Natal/RN (2012), com residência médica em Tocoginecologia (2016) e Mastologia (2018) pela Universidade Estadual de Campinas/Centro Integrado à Saúde da Mulher - UNICAMP/CAISM. Tem Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO) pela Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (2016). Primeiro lugar no Título de Especialista em Mastologia (TEMA) pela Sociedade Brasileira de Mastologia (2018).

Juliana Francisco

Mastologista pela SBM; Mestre em Ciências da Saúde em Oncologia Ginecológica e Mamária pela UNICAMP; Membro do comitê técnico do Instituto Avon; Preceptora da residência médica em Mastologia da Prevent Senior - SP.

Larissa Scarabucci Venezian

Graduação em Medicina 01/12/2014; Instituição: Centro Universitário de Araraquara UNIARA; Residência Médica 01/03/2020; Especialidade: Ginecologia e Obstetrícia Instituição: Hospital de Base e; Hospital da Criança e Maternidade FAMERP; Residência Médica com término em 01/03/2022; Especialidade: Mastologia; Instituição: Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Fabrcio Palermo Brenelli

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

Introdução

O carcinoma mamário inflamatório (CMI) é uma entidade particularmente rara e agressiva. Seu diagnóstico é clínico e depende da presença de alterações de pele como edema, eritema e pele com aspecto de “casca de laranja” acometendo pelo menos um terço da mama, associado ao diagnóstico histológico de carcinoma invasivo (com ou sem tumor palpável), com uma evolução de até seis meses. É classificado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition como o T4d e o estadiamento final pode ser IIIB, IIIC ou IV, a depender do acometimento linfonodal e de metástase à distância que está presente em cerca de 30% destas pacientes ao diagnóstico.

A evolução no tratamento sistêmico desta doença e a padronização do chamado tratamento trimodal multidisciplinar, baseado em quimioterapia neoadjuvante seguido de mastectomia radical e radioterapia adjuvante, trouxeram uma melhora expressiva na sobrevida global desta população, hoje estimada em até 70% em 5 anos.

Por ser uma doença rara e grave, a literatura existente principalmente sobre a

abordagem cirúrgica do carcinoma inflamatório é muito restrita, oferecendo baixo nível de evidência por ser baseada em artigos retrospectivos ou prospectivos observacionais com pequena quantidade de pacientes e tempo de seguimento relativamente curto.

Fisiopatologia e Epidemiologia

O carcinoma inflamatório representa apenas 1% a 5% dos cânceres de mama diagnosticados, mas é responsável por cerca de 10% das mortes por esta doença. É mais prevalente em pacientes mais jovens do que os carcinomas não inflamatórios (59 anos versus 66 anos), nas obesas, negras e em mulheres de baixo nível socioeconômico. Em cerca de 70% dos carcinomas inflamatórios é identificada a presença de êmbolos carcinomatosos na derme linfática, mas este componente sem a presença dos sinais clínicos não é suficiente para classificar o tumor como T4d. A maior parte dos carcinomas invasivos são do tipo não especial, sendo os subtipos triplo negativo e HER2 positivo os mais comuns - 30% e 40%, respectivamente e alto índice de proliferação celular.

Revisão de literatura

O CMI é um tema de interesse na literatura mundial e existem alguns centros especializados no estudo desta entidade, como o The IBC (Inflammatory Breast Cancer) Network Foundation (www.theibcnetwork.org). Devido à raridade desta doença e ao seu critério diagnóstico clínico, os grandes centros de pesquisa têm se empenhado em reunir dados sobre pacientes diagnosticadas e tratadas com CMI em todo o mundo. Vários estudos clínicos estão em andamento e muitos avanços já foram conquistados, principalmente em relação ao tratamento sistêmico desta doença. Já a abordagem cirúrgica do CMI tem sido baseada nos estudos retrospectivos de banco de dados, alguns destes com seguimento prospectivo das pacientes, visto que ensaios clínicos que gerariam alto nível de evidência não são factíveis.

Um estudo recentemente publicado no JAMA Network Open (2022) pelo grupo do MD Anderson Cancer Center foi baseado em uma coorte retrospectiva de 1.096 mulheres com CMI nos Estados Unidos da América (EUA) entre os anos de 2012 e 2017 e demonstrou haver uma tendência significativa de aumento da realização da BLS nesta população (11% em 2012 versus 22% em 2017, $p=0,004$). A conclusão dos autores foi que, apesar deste achado, esta prática não tem embasamento científico suficiente, não sendo recomendada.

Na tentativa de identificar alguns subgrupos de pacientes que seriam melhores candidatas ao descalonamento da abordagem cirúrgica, novamente o grupo do MD Anderson, liderado pela Lauren Postlewait publicou em 2020 um estudo retrospectivo de 453 pacientes com CMI entre 2004 e 2019. Neste estudo os autores identificaram que em apenas 4,2% das pacientes a axila era clinicamente negativa (cN0) ao diagnóstico, mas em 52% destas havia macrometástase na peça e que após a neoadjuvância (ycN0) este número subia para 42%, mas mais da metade destas (56%) também apresentava doença no anatomopatológico, finalizando uma taxa de 65,5% de acometimento linfonodal após neoadjuvância (ypN+) neste estudo. O grupo ycN0 e subtipo HER2 positivo foram significativamente relacionados à maior chance de atingirem ypN0. Os autores concluem que estas pacientes seriam possivelmente candidatas a um descalonamento cirúrgico de axila, mas que não existe evidência para esta prática atualmente.

Seguindo esta mesma conclusão, o estudo prospectivo que foi publicado em 2009 pelo grupo da Tunísia avaliou 20 mulheres com CMI e axila clinicamente negativa após a neoadjuvância (ycN0) submetidas a BLS seguida de esvaziamento axilar níveis I e II, concluiu que devido à baixa taxa de identificação do sentinela (80%) e alta taxa de falso negativo (18%), esta prática, segundo os autores, permanece inaceitável nesta população. Um outro estudo prospectivo muito citado pelos consensos sobre o tema foi realizado no MD Anderson e avaliou 16 pacientes com exame físico e ultrassonografia de axilas antes e depois da neoadjuvância, sendo que todas as pacientes foram submetidas a BLS com dupla marcação seguida de esvaziamento axilar e o objetivo foi identificar a taxa de falso negativo e correlacionar o anatomopatológico final com o achado

da ultrassonografia. Devido à identificação do linfonodo sentinela em apenas 25% das pacientes, mesmo com dupla marcação, e à falha do método de imagem em identificar comprometimento axilar pré-operatório, os autores concluíram que o esvaziamento axilar deve permanecer como padrão-ouro.

A segurança oncológica na reconstrução imediata (RI) de pacientes com CMI tem sido demonstrada baseada em estudos retrospectivos. Um estudo retrospectivo publicado em 2016 por Simpson et al. mostrou que das 60 pacientes com diagnóstico de CMI na Cleveland Clinic entre 2006 e 2014, a reconstrução imediata foi realizada em 26,7%, sendo 81% com expansor e 19% com tecidos autólogos, seguidas por 2,3 anos. Os autores compararam os desfechos entre grupo com RI e sem reconstrução quanto a: complicações, tempo para radioterapia e sobrevida global e livre de doença sendo que todas as pacientes eram avaliadas com ressonância magnética pré-operatória como método de avaliação de resposta à quimioterapia. Pacientes com RI tiveram mais chance de complicações (perda e remoção de expansor e infecção com uso de antibioticoterapia endovenosa) ($p=0,006$), entretanto a diferença de 10 dias a mais para início da radioterapia não foi estatisticamente significativo ($p=0,86$). Os desfechos oncológicos foram semelhantes entre os grupos: recorrência locorregional ($p=0,31$), à distância ($p=0,62$) e morte ($p=0,91$), levando os autores a concluírem que pode-se considerar a reconstrução imediata no CMI nas pacientes com boa resposta clínica e imaginológica, baseada principalmente na avaliação com ressonância magnética, após a quimioterapia neoadjuvante. Um outro estudo sobre a reconstrução imediata no CMI publicado em 2021 avaliou 635 pacientes submetidas à RI nos EUA entre 2004 e 2016. Os autores não identificaram maior chance de margens comprometidas ($p=0,59$) ou de atraso no início da radioterapia ($p=0,93$) nas pacientes submetidas à RI. Desfechos como reinternação em 30 dias ($p=0,94$) e mortalidade em 90 dias ($p=0,12$) foram semelhantes entre os grupos, havendo apenas um maior período de internação neste grupo ($p<0,01$).

Em relação à comparação de sobrevida global entre a população com e sem reconstrução os principais estudos apontam tendência de melhor sobrevida global no primeiro grupo (Gráficos 1 e 2).

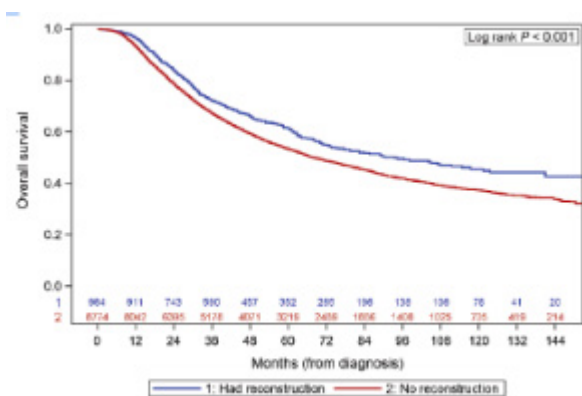


Fig. 4. Survival probability for IBC patients with and without breast reconstruction over time since diagnosis.

Gráfico 1. Sobrevida em pacientes com e sem reconstrução no artigo *Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database, PRS Global Open (2021)*.

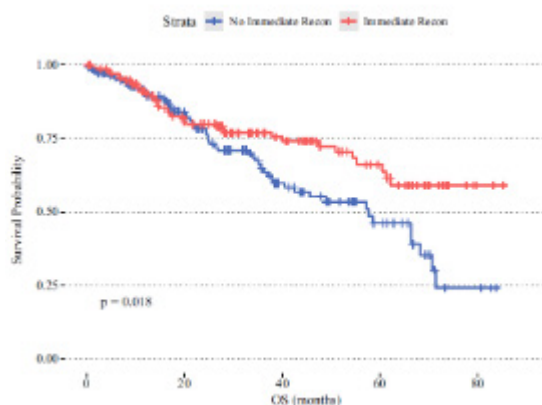


Gráfico 2. Sobrevida com e sem reconstrução imediata no artigo *Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004–2016, Annals of Surgical Oncology (2021)*.

Entretanto, após o ajuste de variáveis, não houve diferença significativa entre os grupos nos dois artigos ($p=0,37$ e $p=0,06$).

Discussão

Estudos de coorte retrospectiva têm mostrado um aumento na tendência de realização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ($p=0,004$) e de reconstrução mamária imediata ($p<0,001$) na população americana com CMI entre os anos de 2012 e 2017.

Os autores que defendem a realização de BLS visam o descalonamento da abordagem axilar para redução do risco de linfedema, uma complicação que ocorre em cerca de 33,4% das pacientes com câncer de mama submetidas a esvaziamento axilar e radioterapia regional, mas que na população com CMI acomete em torno de 50% das pacientes com a mesma abordagem, impactando diretamente na qualidade de vida.

Entretanto, esta população não está representada nos principais estudos que demonstraram a segurança oncológica da BLS em pacientes com axila clinicamente positivas após tratamento com quimioterapia neoadjuvante, já que as pacientes T4d eram inelegíveis, por exemplo, no estudo ACOSOG Z1071.

O estudo retrospectivo de 25 pacientes de Istambul publicado em 2020 tentou demonstrar a factibilidade de realizar a BLS em pacientes que tivessem alcançado boa resposta ao tratamento neoadjuvante, entretanto os dados foram desanimadores ao demonstrar uma baixa taxa de identificação do linfonodo sentinela (68%) e uma alta taxa de falso negativo (FN) de 20%. Tanto neste como em outro artigo publicado no mesmo ano pelo grupo do MD Anderson Cancer Center, os autores sugerem que as pacientes com tumores HER2 positivos com excelente resposta à neoadjuvância podem ser, no futuro, candidatas à BLS, entretanto afirmam não haver evidências que suportem esta prática atualmente.

Os dois principais estudos prospectivos sobre a realização de BLS em pacientes com CMI foram o Tunisiano publicado em 2009 com 16 pacientes e o americano publicado em 2017 com 20 pacientes e ambos concluíram que o esvaziamento axilar ainda é a recomendação nesta população (Tabela 1).

	Taxa de identificação	Falso negativo	Marcação	Conclusão
2009, Hidar et al (n=20)	80%	18%	Azul patente	Esvaziamento
2017, De Snyder et al (n=16)	25%	-	Azul patente + tecnécio	Esvaziamento

Tabela 1. Estudos prospectivos sobre linfonodo sentinela em carcinoma inflamatório.

Outro fator muito relevante que pesa contra a realização da BLS é a altíssima carga tumoral identificada na axila destas pacientes antes, durante e depois da neoadjuvância, como detalhado na Tabela 2, baseado nos principais estudos.

	Tipo de estudo	cN+	ycN+	ypN+
2009, Hidar et al (n=20)	Prospectivo	65%	0**	68,7%
2017, De Snyder et al (n=16)	Prospectivo	93,7%	75%	68,7%
2017, Rosso et al (n=114)	Retrospectivo*	-	-	57,9%
2020, Postlewait et al (n=453)	Retrospectivo*	91,8%	58,3%	66%

* Base de dados com análise prospectiva

** Critério de inclusão = ycN0

cN+, axila clinicamente positiva antes da neoadjuvância; ycN+ axila clinicamente positivas após neoadjuvância pré-operatória; ypN+, metástase linfonodal na peça cirúrgica

Tabela 2. Carga tumoral axilar em pacientes com carcinoma inflamatório.

Portanto, a falta de representatividade de pacientes com CMI que demonstrem a segurança oncológica no descalonamento da abordagem axilar desta população aliada a vários outros fatores como baixa taxa de identificação de linfonodo sentinela, alta taxa de falso negativo, alto risco de doença residual axilar mesmo após a neoadjuvância e alto risco de recidiva local ainda não nos permite realizar a biópsia de linfonodo sentinela nesta população.

Já a segurança oncológica da reconstrução imediata (RI) em pacientes com CMI vem sendo aos poucos demonstrada por estudos retrospectivos, em um processo semelhante à consagração dos benefícios indiscutíveis e segurança da RI em pacientes com carcinoma não inflamatório.

Vale ressaltar que é de extrema importância identificar a paciente que pode ser submetida à RI. Recomenda-se que tenha evoluído com excelente resposta à quimioterapia neoadjuvante, que não seja portadora de comorbidades ou tabagista e que a avaliação clínica e imaginológica, de preferência baseada em ressonância magnética com contraste, acuse doença residual mínima ou ausente em mama e axilas e ausência dos sinais de acometimento extenso de pele como fazia-se presente no diagnóstico.

Apesar de os consensos como UpToDate®, NCCN®, American Cancer Society® não recomendarem a reconstrução imediata nesta população, estudos com quantidade relevante de pacientes e tempo de seguimento satisfatório para esta população têm demonstrado não haver piores desfechos oncológicos.

Os riscos da reconstrução imediata como complicações, atraso no início da adjuvância e campo subótimo de radioterapia são os argumentos utilizados pelos autores que não recomendam esta prática, por acreditarem que são fatores de risco para o aumento do risco de recidiva.

Estudos baseados em bancos de dados com seguimento prospectivo destas pacientes demonstram aumento da taxa de complicações e de tempo de internação quando comparado às pacientes sem reconstrução. Este achado é concordante com dados da literatura em relação a todos os tipos e estadiamentos de câncer de mama, mas não tem sido relevante pelo fato de não levar ao atraso estatisticamente significativo no início da adjuvância.

Outro ponto importante é que, nas pacientes devidamente selecionadas, os estudos mostram sucesso na ressecção completa do tumor após neoadjuvância, sem aumento de taxas de margens comprometidas. Além disso, outros indicadores como recidiva local e à distância, reinternação e mortalidades geral e câncer específica não têm sido estatisticamente divergentes entre os grupos com e sem reconstrução imediata após mastectomia.

Portanto, em pacientes selecionadas a reconstrução imediata tem se mostrado oncológicamente segura, mesmo na população com CMI.

Conclusão

O esvaziamento axilar é padrão-ouro na abordagem das pacientes com carcinoma inflamatório da mama e a reconstrução mamária imediata pode ser realizada em pacientes selecionadas que obtiveram excelente resultado à quimioterapia neoadjuvante.

CARCINOMA INFLAMATÓRIO: TEMOS EVIDÊNCIA PARA REALIZAR RECONSTRUÇÃO IMEDIATA E BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

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

Opinião Sócios SBM-SP: 46% SIM | 54% NÃO

Bibliografia:

- DeSnyder, SM et al. *Prospective Feasibility Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Setting of Inflammatory Breast Cancer*, *Clinical Breast Cancer* (2017), doi:10.1016/j.clbc.2017.06.014.
- Postlewait, LM et al. *Factors Associated with Pathological Node Negativity in Inflammatory Breast Cancer: Are There Patients Who May be Candidates for a De-Escalation of Axillary Surgery?* *Annals of Surgical Oncology* (2020), doi: 10.1245/s10434-020-08891-y
- Karadsheh, MJ et al. *Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database*, *PRS Global Open* (2021), doi: 10.1097/GOX.00000000000003528
- Hoffman, DI et al. *Immediate Breast Reconstruction for Inflammatory Breast Cancer: Trends in Use and Clinical Outcomes 2004-2016*, *Annals of Surgical Oncology* (2021), doi:10.1245/s10434-021-10404-4
- Simpson, AB et al. *Immediate Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: Challenging Current Care*, *Annals of Surgical Oncology* (2016), doi:10.1245/s10434-016-5554-z

AXILA N2 PRÉ NEODJUVÂNCIA: PODEMOS EVITAR A LINFONODECTOMIA AXILAR?

José Roberto Morales Piato

Professor Livre Docente de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Mastologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

A biópsia do linfonodo sentinela em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante é procedimento já consagrado por diversos estudos nos casos onde a axila é clinicamente livre de metástases.

A questão torna-se controversa em pacientes que se apresentam com axila comprometida antes do início do tratamento quimioterápico e posteriormente não se identificam linfonodos suspeitos ao exame clínico.

No intuito de avaliar as taxas de resultados falso negativos nesta situação específica, foram realizados estudos nos quais se procedeu a biópsia do linfonodo sentinela e a linfadenectomia axilar concomitante em todos os casos. Estes estudos demonstraram que índices aceitáveis de resultados falso negativos, ou seja, iguais ou menores do que 10%, são obtidos quando 3 ou mais linfonodos sentinelas livres de metástases são identificados utilizando-se dupla marcação com radioisótopo e corante azul patente.

Estes resultados parecem indicar que o procedimento seja seguro, a despeito de não avaliarem desfecho clínico, uma vez que a linfadenectomia axilar foi sempre realizada após a biópsia do linfonodo sentinela.

Outro fator que dificulta a avaliação da confiabilidade do linfonodo sentinela nestes estudos é o pequeno número de pacientes que apresentavam inicialmente axila estadiada clinicamente como N2, ou seja, linfonodos coalescentes e/ou fixos a planos superficiais ou profundos.

O estudo ACOSOG Z 1071 é o que melhor discrimina esta população de pacientes. Foram avaliadas 34 pacientes, 26 das quais com 2 ou mais linfonodos sentinelas identificados no momento da cirurgia. Em 12 pacientes nas quais os linfonodos sentinelas mostraram-se livres de metástases, os demais linfonodos axilares dissecados revelaram-se igualmente livres. Nenhum caso de resultado falso negativo, portanto. Nas 14 pacientes que apresentavam metástases em linfonodos sentinelas, por sua vez, 8 tinham outros linfonodos axilares comprometidos e em 6 casos os linfonodos sentinelas foram os únicos comprometidos. As restantes 8 pacientes deste estudo tiveram apenas 1 linfonodo sentinela identificado. De forma semelhante, nenhuma das 4 pacientes com linfonodo sentinela livre apresentaram linfonodos não sentinelas comprometidos.

A taxa de resposta anátomo-patológica completa destas 34 pacientes com axila inicialmente N2 foi de 46,1%, sem diferença estatisticamente significativa em relação às pacientes com axila N1 na pré-neoadjuvância.

O estudo Sentina, infelizmente, não discrimina pacientes N1 e N2, impossibilitando a análise deste subgrupo. O estudo FNAC, incluiu apenas 10 pacientes estadiadas como N2, não

havendo igualmente nenhum resultado falso negativo em 4 casos que tiveram conversão para N0.

Galimberti et al. publicaram importante estudo envolvendo biópsia do linfonodo sentinela em 147 pacientes com axilas positivas antes do início da quimioterapia que se tornaram N0 após o término da mesma. Destas, 132 apresentaram punção aspirativa por agulha fina positiva e 15 tinham exame de PET-CT da axila suspeito. O estudo incluiu pacientes N1/2 sem discriminar quantas delas foram estadiadas como N2.

Diferentemente dos estudos anteriormente citados, apenas as pacientes que apresentaram linfonodos sentinelas positivos para metástases foram submetidas à dissecação axilar, o que ocorreu em 77 casos.

Nas 70 restantes, as axilas foram preservadas. Pode-se, portanto, avaliar desfecho clínico neste estudo.

Após seguimento médio de 61 meses observaram recidiva axilar em apenas 1 paciente, que inclusive tinha sido submetida a linfadenectomia axilar devido a achado de linfonodo sentinela positivo no intraoperatório.

Concluíram que a biópsia do linfonodo sentinela é aceitável em pacientes N1/2 que se tornam N0 após quimioterapia neoadjuvante. Cumpre salientar que a maioria das pacientes tiveram somente 1 ou 2 sentinelas identificados, Em apenas 79 pacientes foram identificados 3 ou mais.

Por fim, não realizaram dupla marcação, apenas injeção peritumoral do radioisótopo.

Conclusão

Há indícios de que a biópsia do linfonodo sentinela seja segura neste contexto clínico a despeito do pequeno número de estudos publicados. Recomenda-se cuidadoso seguimento clínico e ultrassonográfico da axila para detecção de eventuais recidivas.

AXILA N2 PRÉ NEODJUVÂNCIA: PODEMOS EVITAR A LINFONODECTOMIA AXILAR?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

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

Opinião Sócios SBM-SP: 72% SIM | 28% NÃO

Bibliografia:

-Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683750.

Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932. PMID: 24101169; PMCID: PMC4075763.

-Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskaï E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452445.

-Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, Naninato P, Caldarella P, Iorfida M, Colleoni M, Viale G, Grana CM, Rotmensz N, Luini A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year-follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *EJSO*, 42 (2016) 361-368.

ONCOPLASTIA EXTREMA: JÁ É ROTINA?

Idam de Oliveira Junior

Mastologista no Hospital de Câncer de Barretos (HCB), MSc, PhD
Docente do Programa de Pós-graduação em Oncologia e no Programa de Pós-graduação Profissional de Inovação em Saúde - HCB.

René Aloísio da Costa Vieira

Mastologista no Hospital de Câncer de Muriaé, MSc, PhD
Docente do Programa de Pós-graduação em Oncologia (HCB) e no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

A análise do tratamento cirúrgico do câncer de mama vai além das questões puramente oncológicas. Nesse sentido, a cirurgia oncoplástica (CO) tornou-se uma nova expertise para o mastologista, associando ressecção tumoral com remodelamento glandular, através de conceitos e técnicas da cirurgia plástica, com o objetivo de melhores desfechos cosméticos. Afinal, não se pode falar de cirurgia de câncer de mama sem o critério cosmético envolvido.

A CO proporciona grandes ressecções, com a possibilidade de margens mais amplas, permitindo menor índice de comprometimento, sem prejuízo cosmético, o que favorece a realização de tratamento conservador em pacientes inicialmente candidatas ao tratamento radical. Muitas contraindicações iniciais para a cirurgia conservadora tornaram-se relativas com a CO, como a presença de tumores maiores que 5 cm e infiltração cutânea localizada, desde que as margens sejam satisfatórias e o volume mamário permita o procedimento. Contudo, são limitados os dados de seguimento a longo prazo, seja do ponto de vista de recorrência, resultado cosmético ou qualidade de vida.

Revisão de Literatura

Silverstein MJ et al. definem a oncoplastia extrema (OE) como a realização de cirurgia conservadora por meio de técnicas oncoplásticas em uma paciente que, na opinião médica geral, necessitaria de mastectomia. Envolve, geralmente, tumores maiores que 5 cm, multifocais ou multicêntricos, considerados, em alguns casos, localmente avançados. Isso amplia as indicações da cirurgia de conservação mama (CCM), alternativa melhor que a mastectomia, mesmo com reconstrução com próteses ou retalhos, permitindo maior qualidade de vida.

Existem, na literatura, algumas séries institucionais avaliando a OE, no que se refere às indicações, complicações e segurança oncológica. Savioli F et al., avaliando 55 pacientes, com 55 mm de tamanho médio tumoral, encontraram taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos de 91,5% nas pacientes submetidas a OE.

Estudo nacional caso-controle pareado (Vieira RAC et al.) avaliou pacientes com tumores localmente avançados submetidos a CCM; 26 pacientes realizaram CO e 52 quadrantectomia clássica. O tamanho médio do tumor foi de 5,25 cm (2,0 - 8,5 cm) e 89,7% dos tumores eram estágio clínico III. O peso da peça cirúrgica e margens cirúrgicas mais

amplas foram observadas no grupo CO. Com tempo médio de seguimento de 63,3 meses, avaliando a influência da CO no desfecho oncológico, não foram observadas diferenças nos grupos em termos de recorrência local, locorregional e sobrevida.

No mesmo sentido, Nebril BA et al., em estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da OE (33 pacientes) em relação ao bem-estar da paciente, sobrevida e qualidade de vida em comparação com a CO convencional (171 pacientes). O peso médio da peça cirúrgica foi significativamente maior na OE, assim como o tamanho médio do tumor e com maior frequência de tumores T3. A necessidade de reexcisão para obtenção de margens cirúrgicas livres foi necessária em 12,5% das pacientes submetidas a OE e em 8,1% no grupo CO, com baixa taxa de conversão para mastectomia (3,1% OE e 1,1% CO). Em seguimento médio de 66,6 ± 45,5 meses, foram observadas 21 recorrências locorregionais, sugerindo incidência atual de 10 anos de 9,0% e 9,1% para os grupos OE e CO, respectivamente.

Entre as opções técnicas para a realização da OE, faz-se necessário discutir a compensação geométrica (CG). Descrita em 2014 por Silverstein como "split reduction", através da modificação da técnica Wise Pattern, nos casos em que a pele da topografia tumoral a ser ressecada está fora dos limites usuais de ressecção das técnicas de mamoplastia. Paulinelli et al., em 73 pacientes submetidas a CG, sendo vinte tumores (30,77%) localmente avançados e 15 (20,55%) multicêntricos, com margens comprometidas em dois casos (2,74%), tratadas com reexcisão, encontraram taxa de sobrevida livre de recorrência local de 88,75% em 60 meses, com bom desfecho cosmético através de análise objetiva e subjetiva.

Recentemente, outro estudo nacional (Franca FC et al.) avaliou 36 pacientes submetidas a CG associado a revisão sistemática da literatura. Com tempo médio de seguimento de 36,6 ± 16,8 meses, não foi encontrada recidiva local, com adequado resultado cosmético, através do BCCT.core, da autoavaliação da paciente e da escala de Harris. Na revisão sistemática, foram avaliadas 243 pacientes submetidas à CG, com indicações variadas para a indicação técnica, sendo alternativa à mastectomia, com altas taxas de margens livres, baixa recorrência e bons resultados estéticos. Neste estudo ampliaram-se as indicações de CG para mamas pequenas e médias, desde que associadas à ptose mamária.

Pearce BCS et al, após analisarem 90 pacientes submetidas a OE com tamanho médio tumoral de 67 mm, 5% de taxa de reexcisão e 9% de conversão para mastectomia, sem maiores complicações cirúrgicas envolvidas e com taxa de recorrência local prevista de 1,1% (5 anos) e 16% (10 anos), consideraram a OE como uma nova e segura alternativa para a conservação da mama. Visto que salvar a mama, sempre que possível, é a melhor opção. Por fim, dados contraditórios a respeito da reexcisão cirúrgica para obtenção de margens livres são encontrados. Em 111 pacientes submetidas a OE, com tamanho tumoral médio de 73,2 ± 28,4 mm para tumores unifocais e de 42,5 ± 35,8 mm para tumores multifocais e multicêntricos, Crown A et al., tiveram taxa global de reexcisão de 37,8% e de 13,5% de conversão para mastectomia. Entretanto, foram encontradas somente 3 recorrências locais, em seguimento médio de 36 meses (12-60 meses). Duas recorrências ocorreram em pacientes que recusaram a radioterapia. Assim, a taxa de recorrência para os 91 pacientes que completaram OE e radioterapia adjuvante foi de 1,1%.

Discussão

Com a consagração do tratamento conservador da mama, os cirurgiões passaram a atentar-se para a melhora na qualidade cosmética do procedimento. Afinal, boa parte das pacientes submetidas à quadrantectomia necessitam de reparo tardio devido a resultado estético insatisfatório. Desse modo, a CO surge para a realização do tratamento oncológico da mama associado ao resultado estético satisfatório. No entanto, a CO é um termo genérico que envolve diferentes classificações, devendo ser contextualizada em cada análise.

Sabe-se que a CO ampliou as indicações da CCM e contraindicações iniciais tornaram-se relativas. Contudo, vale ressaltar que, na maioria das séries que avaliam a CO, os tumores apresentam tamanho aproximado de 3 cm, com adequada segurança oncológica em termos de recorrência local/regional.

A OE, por sua vez, representa um tratamento conservador inovador baseado em téc-

nicas oncoplásticas com maior complexidade para execução, indicada para pacientes inicialmente candidatas à mastectomia, desde que a relação mama versus tumor seja favorável. Essa técnica permite a ressecção de mais tecido mamário com margens amplas, alta taxa de conservação da mama, resultados oncológicos e estéticos adequados, com boa qualidade de vida já demonstrada na literatura. Porém, ainda é pouco difundida e o número de pacientes avaliadas é limitado, com curto seguimento, ausência de consenso e baseada na experiência de um único cirurgião. Mas, os dados reportados asseguram-nos aceitável taxa de recorrência local e/ou locorregional, podendo ser indicada, a depender da individualização do caso.

Em relação à experiência cirúrgica, a OE requer aprendizagem e prática cirúrgica adequada, compreendendo que os benefícios de conservar uma mama superam a complexidade imposta pela técnica. Além disso, para otimização dos resultados, um adequado planejamento pré-operatório deve ser realizado, com estadiamento clínico para seleção criteriosa da paciente, estudo radiológico (mamografia, ultrassonografia e ressonância em casos selecionados) para avaliar a real extensão da doença e marcação pré-operatória, discussão multidisciplinar para escolha da melhor técnica de oncoplastia com a possibilidade de conversão para mastectomia e avaliação intra-operatória das margens, a fim de reduzir reoperações, embora pouco reportada na literatura. Apesar da taxa de reexcisão ser maior na OE, a maioria das pacientes consegue salvar a mama, com margens adequadas.

Faz-se necessário compreender que, mesmo sendo procedimento cirúrgico adequado para casos selecionados, a OE não é indicativa de cirurgia up-front em pacientes com necessidade de tratamento sistêmico neoadjuvante, como tumores localmente avançados. Em contrapartida, pode ser utilizada como primeiro tratamento na presença de carcinoma ductal in situ extenso. Ademais, a paciente deve ser notificada da possibilidade de mastectomia, que pode ser realizada com ou sem a colocação de prótese mamária, visto que a OE é utilizada em casos com indicação limítrofe entre o CCM e a mastectomia.

A OE não é adequada para todas as pacientes, mas é uma boa alternativa à mastectomia para o manejo conservador do câncer da mama. O cirurgião da mama moderno deve ter conhecimento técnico e científico, correlacionando achados clínicos e radiológicos com técnicas de CO, para indicar e executar o procedimento, além de garantir a segurança oncológica e a qualidade de vidas às pacientes.

Com a evolução das técnicas de CO, o termo OE também deve ser ampliado. A CO não chegou em seus limites, bem como a OE, necessitando agrupar e difundir as diferentes técnicas, visto que tem por objetivo “salvar mamas”.

Conclusão

A OE permite alta taxa de conservação da mama, com adequada segurança oncológica e deve ser considerada como rotina em casos selecionados.

ONCOPLASTIA EXTREMA: JÁ É ROTINA?

OPINIÃO DA REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **20% SIM | 80% NÃO**

Opinião Sócios SBM-SP: **50% SIM | 50% NÃO**

Bibliografia:

- de Oliveira-Junior I, Brandini da Silva FC, Nazima F, et al. Oncoplastic Surgery: Does Patient and Medical Specialty Influences the Evaluation of Cosmetic Results? *Clin Breast Cancer*. 2020.
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Annals of surgery*. 2003;237:26-34.
- Vieira RAC, Carrara GF, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Folgueira MA. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;10:61-68.
- Silverstein MJ, Savalia N, Khan S, Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J*. 2015;21:52-59.
- Savioli F, Seth S, Morrow E, et al. Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2021;13:353-359.
- Acea Nebril B, García Novoa A, Polidorio N, Cereijo Gareia C, Bouzón Alejandro A, Mosquera Oses J. Extreme oncoplasty: The last opportunity for breast conservation-Analysis of its impact on survival and quality of life. *Breast J*. 2019;25:535-536.
- Resende Paulinelli R, de Oliveira VM, Bagnoli F, et al. Oncoplastic mammoplasty with geometric compensation: Evolution of the technique, outcomes and follow-up in a multicentre retrospective cohort. *J Surg Oncol*. 2020;121:967-974.
- Franca FC, de Oliveira-Junior I, Morgan AM, Haikel RL, da Costa Vieira RA. Breast-conserving surgery with the geometric compensation/split reduction technique. Indications, oncologic safety and cosmesis. A cohort series and systematic review of the literature. *Surgical oncology*. 2022;44:101839.
- Pearce BCS, Fiddes RN, Paramanathan N, Chand N, Laws SAM, Rainsbury RM. Extreme oncoplastic conservation is a safe new alternative to mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:71-76.
- Crown A, Laskin R, Rocha FG, Grumley J. Extreme oncoplasty: Expanding indications for breast conservation. *Am J Surg*. 2019;217:851-856.