

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA REGIONAL SÃO PAULO



Sociedade Brasileira de
Mastologia
REGIONAL SÃO PAULO

FONTE DE INFORMAÇÕES CONFIÁVEIS E IMPORTANTES
PARA OS PROFISSIONAIS DA MASTOLOGIA

- 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: Fábio Bagnoli
- Diretor Científico: Marcelo Madeira
- Editores: Marcelo Madeira e Mila Miranda

REUNIÃO 7- 2022

MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:
**MEDICINA DE
PRECISÃO**

APOIO INSTITUCIONAL



MSD

AstraZeneca

**Pacientes com receptores hormo-
nais entre 1-10%
devem receber terapia endócrina?**
Daniel Buttros

Página 7

**O esvaziamento axilar voltou a ser
necessário para definir o uso de
inibidores de ciclina?**
Marcelo Antonini

Página 10

**As assinaturas genéticas podem
substituir o risco clínico na deci-
são sobre quimioterapia?**
Juliana Francisco

Página 18

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

MEDICINA DE PRECISÃO

André Mattar

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

Renata Tassis

Médica Plantonista no Hospital e Maternidade Santa Joana e no Hospital Pro Matre Paulista.; Mastologista no Hospital Pérola Byington; Realiza exames de imagem de mama no Salomão Zoppi, Unidade Paraíso - SP.

No dia 17/02/2022 a Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo realizou o primeiro encontro de 2022 e o tema abordado foi “Medicina de Precisão”. Continuamos este ano a realizar consensos sobre diversas áreas em que dúvidas possam existir, trazendo grandes nomes que possam nos ajudar, com revisões específicas, a tomar a melhor conduta frente a nossos pacientes.

A chamada “Medicina de Precisão” alia os dados já convencionalmente utilizados para diagnóstico e tratamento – sinais, sintomas, história pessoal/familiar e exames complementares amplamente utilizados – ao perfil genético do indivíduo. A ideia aqui é a personalização e individualização do tratamento para cada indivíduo.

O Dr Ruffo Freitas-Júnior abordou o papel do PDL-1 na neoadjuvância quando usamos a imunoterapia. O tratamento imunoterápico vem ganhando cada dia mais espaço no câncer de mama e recente aprovação do pembrolizumabe na neoadjuvância pela ANVISA baseado no resultado do estudo Keynote 522 nos trouxe a pergunta se é necessário a avaliação do PDL-1 em pacientes que receberiam este tratamento.

Sabemos que os tumores com baixa expressão hormonal se comportam de maneira totalmente diferente daqueles com alta expressão. Os primeiros são muito menos responsáveis ao tratamento endócrino e alguns experts inclusive têm contra-indicado a hormonioterapia neste grupo de pacientes. O Dr Daniel Buttros fez uma brilhante revisão do que se fazer com tumores de baixa expressão hormonal: devemos ou não usar hormonioterapia?

Os tumores luminais são o subgrupo mais frequente. Alguns medicamentos têm mudado a abordagem destes tumores, dentre elas os inibidores da ciclina que no cenário de doença metastática prolongam o intervalo livre de doença e em alguns estudos houve aumento de sobrevida. A doença luminal agressiva e os estadios II e III se apresentam com grandes chances de recidiva a curto e longo prazo e nestas situações de alto risco os inibidores de ciclina foram avaliados, o estudo que avaliou o uso de abemaciclibe adjuvante (MonarchE) identificou que o uso deste inibidor de ciclina associado a hormonioterapia prolonga significativamente o intervalo livre de doença em pacientes com mais de 4 linfonodos positivos ou naqueles entre 1 e 3 linfonodos e tumores grau 3, maiores que 5 cm ou com KI67 acima de 20%. O descalonamento cirúrgico com a adoção dos critérios do estudo Z011 com muito mais frequência trouxe o risco de não termos os critérios do estudo MonarchE e conseqüentemente não utilizarmos esta excelente alternativa para diminuirmos o risco de recidiva e este foi o tema abordado pelo Dr Marcelo Antonini.

A adjuvância dos tumores triplo negativos de alto risco (com doença residual após neoadjuvância, por exemplo) foram muito bem estudadas no Create-X que avaliou o uso de capecitabina adjuvante comprovando aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Há grande associação de triplo negativo e mutação de BRCA principalmente em pacientes mais jovens e o estudo OlimpiA avaliou o uso de Olaparibe adjuvante em pacientes de alto risco para recidiva com ganho importante de intervalo livre de doença. Neste aspecto, a Dra Débora Gagliato discutiu a possível utilização de capecitabina com Olaparibe neste cenário.

As pacientes com doença luminal nem sempre precisam de quimioterapia adjuvante, porém muitas vezes temos muitas dúvidas e as assinaturas genéticas podem nos ajudar a identificar quais pacientes realmente precisam deste tratamento. Grandes estudos prospectivos fase III utilizaram o Oncotype (Tailor-X e Rx-ponder) para axila negativa e positiva respectivamente e Mammaprint (Mindact) nos chamaram a atenção para que o risco clínico e a idade são fatores importantes. A pergunta direcionada para a Dra Juliana Francisco foi se as assinaturas genéticas podem substituir o risco clínico na decisão da adjuvância.

Os textos tentam sumarizar de maneira objetiva as perguntas que foram colocadas em votação e servem para nos guiar na prática diária.

A AVALIAÇÃO DO PD-L1 É NECESSÁRIA PARA INDICAR IMUNOTERAPIA NA NEOADJUVÂNCIA?

Ruffo Freitas-Junior

Mastologista e Oncologista Clínico; Professor associado da Universidade Federal de Goiás; Médico Titular do Serviço de Ginecologia e Mama, do Hospital Araújo Jorge; Presidente da Rede Brasileira de Pesquisa em Câncer de Mama

Recentemente, a imunoterapia, através do uso de imunomoduladores, tem revolucionado o tratamento de tumores, incluindo melanoma, carcinoma de pulmão de células não pequenas, e outros. O sucesso terapêutico tem refletido o aumento da taxa de sobrevida e, para alguns pacientes, possibilitando uma resposta mantida por longo tempo. Com base nos bons resultados dos estudos clínicos, vários bloqueadores de checkpoint imunológico têm sido aprovados pelo FDA.

O PD-L1 e sua forma de avaliação

Para o câncer de mama, o status de anticorpos bloqueadores do eixo da proteína da morte celular programada (PD-1) ou do seu ligante (PD-L1), é o principal determinante da resposta à imunoterapia, no cenário metastático, com significativo benefício de sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, para pacientes que apresentem positividade para PD-L1.

Em decorrência do estudo paralelo de dois bloqueadores de checkpoint, incluindo o pembrolizumabe e o atezolizumabe, ocorreu o desenvolvimento desordenado de diferentes técnicas por imuno-histoquímica, sistemas de pontuação e valores de corte para determinar o PD-L1, gerando confusão e dificultando sua utilização na prática clínica, tanto para os patologistas quanto para os oncologistas e mastologistas.

Para o pembrolizumabe, a expressão de PD-L1 foi definida pela porcentagem de células tumorais positivas ou pela porcentagem combinada de células tumorais e imunes positivas (ou seja, o CPS), utilizando o anticorpo 22C3 da DAKO. Já para terapia com atezolizumabe, foi desenvolvido o clone VENTANA SP142, usado o escore de área de célula imune, definido como a área do tumor coberta por células imunes que são positivas para PD-L1, com um ponto de corte de pelo menos 1% da área do tumor. É importante saber que os dois ensaios e sistemas de pontuação não são intercambiáveis, devendo ser solicitado, no câncer de mama metastático, o teste exclusivamente para o inibidor que se deseja utilizar na paciente.

Usando a imunoterapia no tratamento neoadjuvante, em câncer de mama, estádios II a III

No cenário metastático, tanto o pembrolizumabe quanto o atezolizumabe foram liberados pela ANVISA para utilização em pacientes com câncer de mama triplo negativo, que expressassem o PD-L1, sendo considerado o 22C3 da Dako para o pembrolizumabe e o VENTANA SP 142 para o atezolizumabe. Entretanto, diferentemente das pacientes com tumores metastáticos, para as pacientes com câncer de mama, triplo negativo, nos estádios II a III, não há necessidade de verificação do PD-L1, uma vez que o benefício clínico foi atingido nos dois grandes estudos de neoadjuvância, utilizando pembrolizu-

mabe, no estudo KEYNOTE-522 ou o atezolizumabe, no estudo Impassion-031.

O estudo KEYNOTE-522 trouxe importantes informações nesse cenário, demonstrando que adicionar a inibição do checkpoint com pembrolizumabe, nos estádios iniciais, de fato melhora os resultados em longo prazo. O KEYNOTE-522 foi um estudo de fase 3 no qual 1.174 pacientes com câncer de mama triplo negativo, estádios II-III foram randomizados para quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e Carboplatina, seguido de doxorubicina e ciclofosfamida, com ou sem a adição de pembrolizumabe; após a cirurgia, os pacientes receberam pembrolizumabe adjuvante (ou placebo) por até nove ciclos. Os objetivos primários foram a taxa de resposta patológica completa (pCR) e a sobrevida livre de eventos (SLE) na população com intenção de tratar (ITT). Os resultados de pCR foram publicados no início de 2020, mostrando que, entre as primeiras 602 pacientes randomizadas no estudo, a adição de pembrolizumabe aumentou significativamente a taxa de pCR no ITT (64,8% versus 51,2%, diferença de 13,6%; IC 95%, 5,4 a 21,8; $p < 0,001$), e foi observada uma tendência inicial de melhora da SLE. Essa tendência tornou-se uma diferença clara e estatisticamente significativa na última atualização dos resultados do estudo, com 37 meses de acompanhamento, em que 15,7% dos pacientes que usaram pembrolizumabe e 23,8% no braço de placebo tiveram algum evento (HR = 0,63, $p = 0,0003$). A taxa de SLE em 3 anos foi de 84,5% com pembrolizumabe comparado a 76,8% com as pacientes que fizeram a quimioterapia sem o bloqueador de checkpoint.

Na análise pré-especificada, de positividade de PD-L1 ou não, considerando o cenário clínico de tumores triplo negativos, nos estádios II e III, o estudo Keynote-522 mostrou benefício real nos seus dois objetivos primários pCR e SLE. Ambas as populações, com e sem expressão de PD-L1, se beneficiaram da adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante. Com isso, a utilização da imunoterapia com o pembrolizumabe, na neoadjuvância, foi aprovada pela ANVISA para pacientes com tumores triplo negativos, nos estádios II e III, independente da positividade ou não do PD-L1.

O estudo de fase III Impassion-031, que investigou o atezolizumab em associação com nab-paclitaxel, seguido de antraciclina e ciclofosfamida na neoadjuvância, mostrou resultados comparáveis aos do KEYNOTE-522, uma vez que a taxa de pCR foi significativamente mais alta no grupo de mulheres que usaram atezolizumabe (57,6% versus 41,1% no braço placebo; $p < 0,0044$). Em contraste com o estudo KEYNOTE-522, a diferença na taxa de pCR foi maior no grupo de PD-L1-positiva, com um aumento absoluto de 19,5% em comparação com 13,3% na coorte PD-L1-negativa.

Dessa forma, a resposta para essa pergunta é não! Não é necessário a verificação de PD-L1 para usar imunoterapia com pembrolizumabe na neoadjuvância em pacientes com câncer de mama triplo negativos nos estádios II a III.

A AVALIAÇÃO DO PD-L1 É NECESSÁRIA PARA INDICAR IMUNOTERAPIA NA NEOADJUVÂNCIA?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 76,6% NÃO | 23,4% SIM

Bibliografia:

- Emens, LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res*, 2018 February 01; 24(3): 511-20.
 - Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019; 18(3): 175-96.
 - Kim J, Hong J, Lee J, Lahiji SF, Kim YH. Recent advances in tumor microenvironment-targeted nanomedicine delivery approaches to overcome limitations of immune checkpoint blockade-based immunotherapy. *J Control Release*, 2021; 332: 109-26.
 - Douglas JD, Loibl S, Denkert C, Telli M, Loi S. Integrating immunotherapy into the treatment landscape for patients with triple-negative breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2022; 42:1-13.
 - Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-21.
 - Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817-28.
 - Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810-21.
 - Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:556-67.
 - Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:1090-1100.
-

PACIENTES COM RECEPTORES HORMONAIIS ENTRE 1-10% DEVEM RECEBER TERAPIA ENDÓCRINA?

Daniel Buttros

Professor do Claretiano Centro Universitário (Rio Claro-SP); Mestre e Doutor em Mastologia (UNESP/Botucatu); Membro da Comissão do Título de Especialista em Mastologia (TEMa/SBM).

A terapia endócrina para o tratamento de câncer de mama é fortemente recomendada para pacientes com tumores que expressam positividade para receptores hormonais (receptores de estrogênio e/ou progesterona/RE e RP, respectivamente). São considerados positivos os tumores que apresentam valor maior que 1% dos seus núcleos corados na imuno-histoquímica (IHQ), podendo variar entre 1-100%. O grupo de tumores que possui positividade para estrogênio entre 1-10% é denominado “ER-low-positive” e o real benefício da endocrinoterapia para essa população ainda não é compreendido.

Frente a um laudo imuno-histoquímico com receptores hormonais negativos, ou fracamente positivo, é fundamental entender se o resultado é confiável, visto que diversos fatores podem influenciar os resultados falso-negativos (TABELA 1). A desconfiança deve prevalecer principalmente em casos onde a clínica, imagem e/ou histologia retratem tumores com baixo potencial de agressividade. Nessas situações a IHQ deve ser repetida. O conhecimento do status do controle interno e dos receptores de progesterona é fundamental para aumentar a confiabilidade no exame de IHQ.

Tumores “ER-low-positive”

O termo “low-positive” é restrito ao receptor de estrogênio e deve ser utilizado apenas em casos de carcinomas invasores. Os tumores “ER-low-positive” têm baixa prevalência, variando de 3 a 4,5%, entre os subtipos de câncer de mama. Para o seu diagnóstico, a imuno-histoquímica tem alta acurácia, não necessitando de método complementar. Estudo de 2008 comparou os resultados da IHQ com RT-PCR de tumores com RE/RP entre 1-10% e os resultados foram coincidentes em 91% para os RE e 88% para RP.

Já em relação à possibilidade de mutação genética em pacientes com tumores “ER-low-positive”, o risco parece ser pequeno. Estudo recente avaliou 2210 mulheres com câncer de mama, sendo 2,7% portadoras de tumores “ER-low-positive”. Dentre essas, apenas 16,1% apresentaram mutação de BRCA1/2.

Endocrinoterapia em Pacientes com Tumores “ER-low-positive”

A metanálise publicada no LANCET em 2011 ainda é a maior referência sobre o assunto. Foram avaliados 20 estudos, com um total de 21.457 mulheres com câncer de mama inicial que foram divididas em dois grupos: com e sem uso de tamoxifeno

por 5 anos. Os receptores de estrogênio foram avaliados em relação à concentração e definidos como positivos nos valores > 10fmol/mg de proteína de citosol, podendo atingir concentrações acima de 200fmol/mg. Os valores entre 10-19fmol/mg foram considerados como “low-positive”. Na avaliação das taxas de eventos anuais versus uso de tamoxifeno (TMX) por 5 anos, todos os casos considerados como RE+ (concentração > 10fmol/mg) tiveram benefício comprovado, inclusive o subgrupo “low-positive”. O grupo com concentração < 10fmol/mg (considerados RE-) não demonstrou benefício com o uso do tamoxifeno (FIGURA 1). O estudo conclui que em doença RE+ (mesmo em medições de 10-19fmol/mg), o uso de TMX por 5 anos adjuvante reduziu a taxa de mortalidade por câncer de mama durante os primeiros 15 anos após o início do tratamento em pelo menos um terço, em comparação com nenhuma terapia endócrina adjuvante.

Outra questão incerta é o tempo da endocrinoterapia em pacientes com tumores “ER-low-positive”. Recente estudo publicado avaliou aproximadamente 23.000 mulheres com câncer de mama inicial. Dessas, 1.013 faziam parte do subgrupo “ER-low-positive” e foram acompanhadas durante 65 meses. Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam 5 anos de endocrinoterapia tiveram melhor sobrevida livre de doença (SLD) do que aqueles que não receberam a terapia endócrina em ambas as análises univariadas (HR, 0,57; IC 95%, 0,33-0,98; P = 0,04) e análise multivariada (HR, 0,54; IC 95%, 0,32-0,94; P = 0,03). Em contraste, não houve diferença estatisticamente significativa na SLD entre os pacientes que receberam 2 a 3 anos e 5 anos de terapia endócrina em qualquer análise univariada (HR, 0,82; IC 95%, 0,51-1,33; P = 0,43) ou análise multivariada (HR, 0,77; IC 95%, 0,47-1,26, P = 0,30). Os autores concluem que a endocrinoterapia abreviada (2-3 anos) talvez seja uma possibilidade para casos de “ER-low-positive”.

De qualquer maneira, a literatura sobre o assunto ainda é escassa e por enquanto a conduta atual preconizada pelos guidelines em tumores receptores hormonais positivos (RE e/ou RP+ > 1%) é a mesma, independente da proporção de positividade.

Com isso, respondo a questão:

“Pacientes com RE/RP+ 1-10% devem receber terapia endócrina?”

SIM

TABELA 1. FATORES QUE INFLUENCIAM RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DOS RECEPTORES HORMONAIIS NA IMUNO-HISTOQUÍMICA.

FATORES PRÉ-ANALÍTICOS
Exposição local ao calor (bisturi elétrico)
Tempo de Isquemia fria prolongado (> 1 hora)
Sub/Super Fixação (< 6 horas / muito tempo também prejudica)
Não Utilização de Formol Tamponado como Fixador
FATORES ANALÍTICOS
- status dos “controles” -
Interno: células epiteliais normais devem expressar + RE/RP
Externo: conhecimento do tipo e nível de expressão esperado

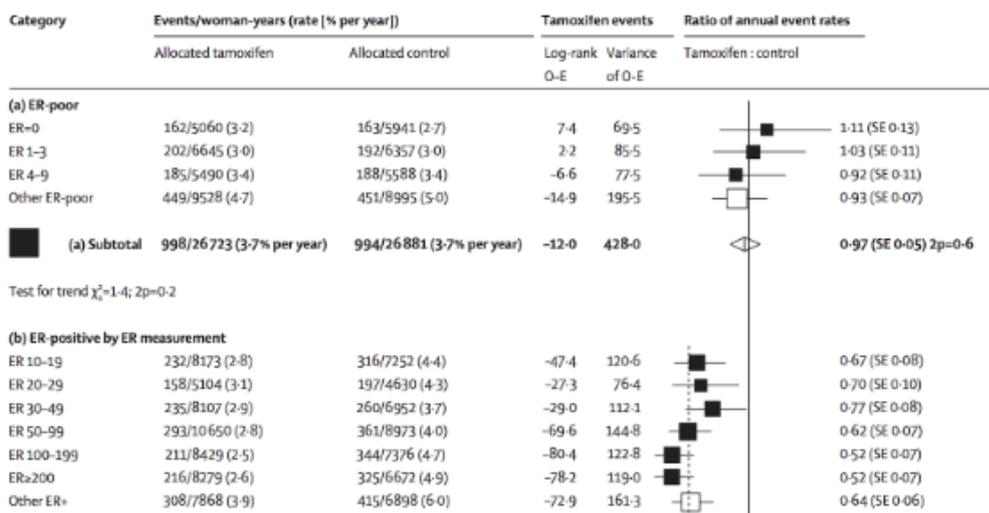


FIGURA 1. Relevância da medida quantitativa de ER e PR (fmol/mg de proteína do citosol) para a razão de taxa de recorrência de tamoxifeno versus controle. Resultado por tratamento alocado em ensaios de cerca de 5 anos de tamoxifeno adjuvante. ER-poor incluem ER negativo por imuno-histoquímica e ER não especificado, mas inferior a 10 fmol/mg. ER = receptor de estrogênio.

PACIENTES COM RECEPTORES HORMONAIS ENTRE 1-10% DEVEM RECEBER TERAPIA ENDÓCRINA?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM.

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: **89,4% SIM | 10,6% NÃO**

Bibliografia:

- Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 2.2022 Invasive Breast Cancer [updated 2022 march 15; cited 2022 march 15]. Available from: <<https://www.nccn.org>.
- Cap.org [internet]. Template of Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast; CAP Guidelines Version 1.4.1.1, November 2021, [updated 2022 march 15; cited 2022 march 15]. Available from: <<https://www.cap.org>.
- Allison KH, Hammond ME, Dowset M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366.
- Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2473-81.
- Lovejoy LA, Turner CE, Wells JM, et al. Heritability of Low ER Staining/HER2-Breast Tumors: Are We Missing an Opportunity for Germline Testing? Genes (Basel). 2020 Dec 8;11(12):1469.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
- Cai YD, Shao ZM, Yu KD. De-escalation of five-year adjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor-low positive (immunohistochemistry staining 1%-10%) breast cancer: Propensity-matched analysis from a prospectively maintained cohort. Cancer. 2022 Feb 25.

O ESVAZIAMENTO AXILAR VOLTOU A SER NECESSÁRIO PARA DEFINIR O USO DE INIBIDORES DE CICLINA?

Marcelo Antonini

Mestre em Ciências da Saúde pelo IAMSPE/USP; Preceptor da Residência Médica de Mastologia do HSPE; Professor da Universidade da Cidade de São Paulo (UNICID); Professor da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Os inibidores de ciclina atualmente encontram-se como o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático, podendo ser associados a inibidores de aromatase (IA) ou ao fulvestranto. A associação dos inibidores de ciclina aos IA proporciona aumento da sobrevida global e aumento do intervalo livre de progressão, nos pacientes metastáticos.

O uso na adjuvância foi aprovado em 2021, após a publicação dos resultados do estudo monarchE, que demonstrou a associação de Abemaciclibe e Letrozol em pacientes com câncer de mama inicial, com aumento do tempo de progressão de até 4,5%. Esse estudo inclui 98% de pacientes com axila positiva, dessa forma boa parte das pacientes realizaram esvaziamento axilar.

O tratamento local da axila atualmente já é bem estabelecido, em todas as circunstâncias, através do uso da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) e/ou esvaziamento axilar (EA) de acordo com status axilar no momento da indicação do tratamento cirúrgico (upfront ou após neoadjuvância).

Revisão da Literatura:

1-Uso dos Inibidores da ciclina na Adjuvância

Os estudos do uso de inibidores da ciclina na adjuvância foram publicados entre 2020 e 2021 e dois medicamentos foram avaliados nesses estudos, Palbociclibe e o Abemaciclibe. Todos os estudos incluíram na maior parte pacientes com alto risco, isto é, pacientes com axila positiva e mais que 4 linfonodos positivos.

O estudo PALLAS incluiu 5.600 pacientes divididas em dois grupos, Letrozol + Palbociclibe e Letrozol + Placebo, 21 dias de tratamento com pausa de 7 dias, durante 2 anos, como objetivo primário avaliar o iDFS (tempo de sobrevida livres de recidivas invasivas). O estudo não encontrou melhora dessa associação em nenhum subgrupo analisado.

O estudo PENELOPE-B incluiu 1.260 pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante e apresentaram doença residual. As pacientes foram divididas em dois grupos, Letrozol + Palbociclibe e Letrozol + Placebo, 21 dias de tratamento com pausa de 7 dias, durante um ano. O objetivo primário também era avaliar o iDFS e, entretanto, não demonstrou benefício dessa associação.

O terceiro estudo monarchE inclui aproximadamente 5.600 pacientes divididas em dois grupos que receberam, IA + Abemaciclibe e IA + Placebo, sem pausa durante 2 anos, teve seu objetivo primário iDFS, com um aumento de 4% em 27 meses de seguimento. Devido a esse resultado ele já se encontra aprovado pelo FDA para uso clínico na adjuvância.

Tabela 1 – Resumo dos estudos - uso de inibidores de ciclina na adjuvância.

Estudos	Cenário	Tempo Seguimento	Duração Tratamento	T	N0	N2-3
PENELOPE-B Palbociclibe	Pós-QTneo Doença Residual	42 meses	1 ano	Doença residual	10%	50%
PALLAS Palbociclibe	Adjuvância	24 meses	2 anos	T1-3	13%	27%
monarchE Abemaciclibe	Adjuvância	27 meses	2 anos	T1-3	0,2%	59%

Todos os estudos incluíram pacientes com axila comprometida com mais de 1 linfonodo, sendo que no estudo monarchE 59% das pacientes apresentavam axila N2 ou N3.

Ainda não existe explicação efetiva do real motivo de apenas o estudo monarchE ter encontrado resultado positivo. Acredita-se que esteja relacionado com mecanismo de ação Abemaciclibe, que provavelmente tenha uma ação na inibição das ciclinas diferente das outras drogas, além da forma de administração que é contínua, sem pausa de 7 dias, como o Palbociclibe.

2-Abordagem Axilar na Atualidade

Nos últimos 60 anos o tratamento cirúrgico do câncer de mama mudou muito, tanto do ponto de vista do tratamento da mama, como da abordagem da axila. O que temos hoje são cirurgias cada vez menores, com ressecções mamárias menos invasivas e uma menor morbidade do tratamento axilar.

Todos os estudos os pacientes que realizaram cirurgia upfront (conservadora ou mastectomia) com biópsia de linfonodo sentinela, mostraram que em pacientes com LS positivo em até 3 linfonodos não existe necessidade de EA, uma vez que a paciente irá realizar tratamento sistêmico e radioterapia. As taxas de recidivas axilares dos estudos são menores que 1,7% com pelo menos 10 anos de seguimento.

Quanto ao tratamento da axila em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com axila clinicamente positiva ou negativa, a realização da BLS pode ser realizada, preferencialmente com dupla marcação, e haverá necessidade de EA caso o LS seja comprometido.

Tabela 2 - Resumo dos estudos de biópsia de linfonodo sentine-

Cenário	Trial	Comprometimento Axilar	Biópsia do Linfonodo Sentinela	Esvaziamento Axilar
Cirurgia Conservadora	IBCSG 23-01 AATRIM 048/12 ACOSOG Z0011 AMAROS OTOASAR	Negativa	SIM	RTX ou EA se BLS + 3LN
Mastectomia	IBCSG 23-01 SENOMAC AMAROS OTOASAR	Negativa	SIM	RTX ou EA se BLS + 3LN
Neoadjuvância	ALLIANCE Z1071 SENTINA SN FNAC GANE A2	Positiva Pré QT	SIM	EA se BLS + 1LN

Todos os Guidelines (NCCN, ESMO, ASCO) definem a abordagem axilar como segura a realização do BLS e que nenhum tratamento sistêmico mudará essa conquista de redução de morbidade das pacientes.

Discussão:

Os estudos do uso de inibidores de ciclina associados a inibidores da aromatase na adjuvância mostrou-se eficaz em pacientes com comprometimento axilar, isto é, pacientes de maior risco de recorrência. Acredita-se que seu uso em todas as pacientes ainda demanda mais estudo, principalmente devido à toxicidade elevada desses medicamentos.

Nenhum dos estudos houve a obrigatoriedade do EA para inclusão no estudo. Entretanto, como todos os estudos incluíram a maior parte de pacientes com axila com extenso comprometimento axilar, a grande parte realizou EA. Porém, o tratamento axilar já está muito bem definido com necessidade de EA apenas em casos selecionados, e o emprego do BLS é extremamente seguro com uma redução importante da morbidade nessas pacientes.

Conclusão:

O ESVAZIAMENTO AXILAR VOLTOU A SER NECESSÁRIO PARA DEFINIR O USO DE INIBIDORES DE CICLINA? NÃO

O ESVAZIAMENTO AXILAR VOLTOU A SER NECESSÁRIO PARA DEFINIR O USO DE INIBIDORES DE CICLINA?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: 95,7% NÃO | 4,3% SIM

Bibliografia:

- Gnant, M. et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:3, 282-293
 - Brackstone, M et. Al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:27, 3056-3082
 - Loibl, S. et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer— The Penelope-B Trial *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:14, 1518-1530
 - Johnston, S. R D. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) *Journal of CClinical Oncology* 2020 38:34, 3987-3998
 - Magnoni F, Galimbert V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Seminars in Oncology* 47 (2020) 341–352
 - Mittendorf EA, Bellon JR, King TA. Regional Nodal Management in Patients With Clinically Node-Negative Breast Cancer Undergoing Upfront Surgery *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:20, 2273-2280
-

DOENÇA RESIDUAL APÓS TERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO (CMTN) E MUTAÇÃO GERMINATIVA EM BRCA 1 OU 2. PODEMOS ASSOCIAR OLAPARIBE À CAPECITABINA ADJUVANTE?

Debora De Melo Gagliato

Oncologista Clínica Centro Oncológico Antonio Ermírio de Moraes; Beneficência Portuguesa de São Paulo Especialista em Câncer de Mama pelo MD Anderson Cancer Center, the University of Texas, EUA; Médica certificada pela Educational Commission for Foreign Medical Graduates (ECFMG) - US Board Certified

A mortalidade por câncer de mama (CM) diminuiu consideravelmente nas últimas décadas. Inegavelmente, os avanços no tratamento sistêmico contribuíram substancialmente para essa melhora. A quimioterapia citotóxica foi capaz de reduzir a mortalidade por câncer de mama e o risco de recorrência, com benefícios substanciais em uma grande proporção de pacientes.

Pacientes tratados com quimioterapia sistêmica neoadjuvante geralmente apresentam tumores com características de alto risco, tanto em termos de biologia quanto de volume da doença. Enquanto inicialmente quimioterapia neoadjuvante era utilizada no tratamento de tumores inoperáveis ou localmente avançados, hoje suas indicações aumentaram significativamente. A estratégia neoadjuvante está associada ao aumento das taxas de cirurgia conservadora da mama, permite uma avaliação in vivo da resposta ao tumor, e fornece informações prognósticas importantes. Adicionalmente a presença de doença residual permite adaptar o tratamento adjuvante nos subtipos biológicos triplo negativo e naqueles com superexpressão ou amplificação de HER2.

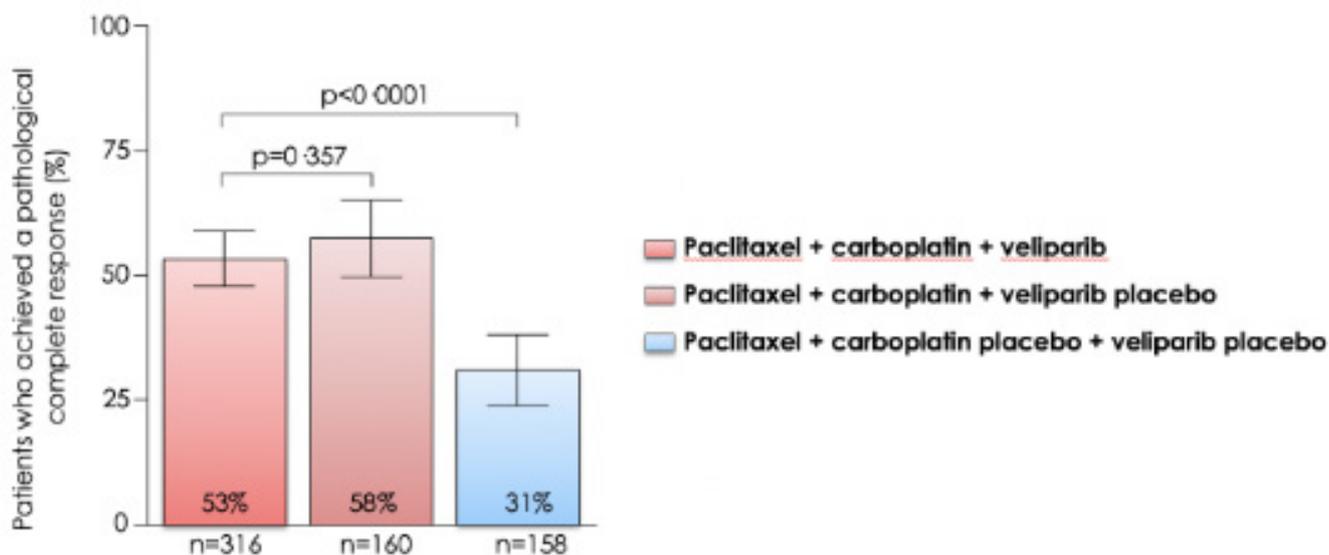
A obtenção de resposta patológica completa (pCR) após exposição à quimioterapia neoadjuvante, definida como a ausência de câncer invasivo residual em mama ressecada e em todos os linfonodos regionais amostrados, é associada à substancial melhora nos desfechos de sobrevida. Diversos estudos individuais e metanálises corroboram o excelente prognóstico associado à obtenção de pCR após terapia citotóxica neoadjuvante. Recentemente, uma metanálise incluindo 27.895 pacientes demonstrou que a obtenção de pCR estava associada a uma sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) significativamente melhores. O HR para SLE naqueles expostos que experimentaram pCR foi de 0,31; Intervalo de Confiança de 95% (IC) 0,24-0,39, especialmente para câncer de mama triplo-negativo (TNBC) (HR 0,18; IC 95%, 0,10-0,31) e pacientes HER2+ (HR 0,32; IC 95%, 0,21-0,47).

Regime padrão ouro atual no tratamento sistêmico neoadjuvante em pacientes diagnosticados com Câncer de Mama Triplo Negativo T>2cm e/ou axila positiva

Quimioterapia, composta por antraciclina seguida de taxano combinado à carboplatina é o regime de tratamento de escolha baseado no estudo Brightness.

A Figura 1 reporta as taxas de pCR de acordo com cada braço de tratamento do estudo Brightness. Em adição ao aumento de pCR com o acréscimo de carboplatina a um regime quimioterápico baseado em antraciclina e taxano, o agente platinante proporcionou um ganho em SLE. Em 4,5 anos de seguimento, a sobrevida livre de eventos em 4 anos foi significativamente melhor nos braços carboplatina e paclitaxel comparado à paclitaxel isolado (HR SLE 0.63; 95% CI 0.43-0.92, P=0.016). Os dados de SG ainda são imaturos.

Figura-1



Apesar da excelente taxa de pCR observada no estudo Brightness, investigadores avaliaram o valor do acréscimo de pembrolizumabe ao melhor regime de quimioterapia em indivíduos com CMTN de alto risco, reconhecendo que os desfechos de sobrevida nos pacientes diagnosticados com CMTN de altíssimo ainda estavam aquém do que o desejado. Nesse estudo randomizado de fase III, denominado KEYNOTE 522, composto de 1.174 pacientes, pembrolizumabe ou placebo foram utilizados concomitante à quimioterapia neoadjuvante seguido por 9 ciclos adicionais em contexto adjuvante.

Pembrolizumabe foi associado a substancial aumento nas taxas de pCR, notadamente um ganho de 13,6%, chegando a taxa de pCR no grupo quimioterapia baseada em antraciclina, taxano e platina mais pembrolizumabe de 64%. No entanto, o dado mais importante já reportado é o desfecho da análise primária de sobrevida livre de evento (SLE). Os indivíduos tratados com pembrolizumabe experimentaram um risco de evento invasivo de 15,7% comparado com 23,8% de eventos para os indivíduos alocados para receber placebo (HR, 0,63; 95% CI, 0,48-0,82; P = 0,00031). Em um acompanhamento médio de 39 meses, a SLE para pacientes que obtiveram pCR foi de 94,4% versus 92,5% para aqueles que usaram pembrolizumabe versus placebo, respectivamente. Em contraste, a SLE para aqueles com doença residual foi de 67,4% versus 56,8% para aqueles tratados com pembrolizumabe e placebo, respectivamente. Numericamente, a SLE foi sempre melhor para os pacientes alocados para receber pembrolizumabe, no entanto nota-se claramente que a magnitude de ganho em SLE obtida com uso de pembrolizumabe foi substancialmente maior naqueles indivíduos com doença residual.

Estratégias para pacientes com doença residual

Conforme descrito, mesmo pacientes que receberam tratamento tão intenso quanto o empregado no estudo KEYNOTE 522, e que falham em apresentar pCR, possuem risco de recidiva considerável, chegando a um risco de recidiva invasiva superior a 30% em 3 anos. Nesse estudo, não fazia parte do protocolo o uso de capecitabina adjuvante combinado ao pembro-

lizumabe, e o anticorpo monoclonal era mantido nos pacientes alocados para receber pembrolizumabe, independentemente da patologia reportada na cirurgia definitiva de mama.

O estudo CREATE-X demonstrou que a adição de capecitabina no tratamento adjuvante de pacientes com CMTN que apresentavam doença residual após terapia neoadjuvante, reduziu substancialmente o risco de recidiva e morte. Aos 5 anos de seguimento, o estudo reportou SLE de 82,8% no braço de capecitabina e 74% no braço de controle, uma vantagem absoluta de DFS de quase 9% (HR 0,7; intervalo de confiança (IC) 0,53-0,93; p 0,005). Notavelmente, os dados de OS também foram clinicamente e estatisticamente positivos. A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 89,2% no braço da capecitabina e 83,9% no controle (HR 0,60; IC 0,40-0,92; p 0,001). Análise pré-planejada em pacientes com CMTN demonstrou que esse subgrupo experimentou melhora significativa em SLE (HR 0,58; IC 0,39-0,87) e em SG (HR 0,52; IC 0,30-0,90). Os resultados desse estudo fizeram com que capecitabina fosse rotineiramente empregada no manejo de pacientes com CMTN que apresentam doença residual após cirurgia definitiva de mama.

Em câncer de mama, sabe-se que aproximadamente 10% dos pacientes possuem mutações germinativas no DNA que levam à perda de função em genes implicados no reparo do DNA e na ativação do ponto de verificação do ciclo celular. As mutações de perda de função em dois importantes genes de suscetibilidade ao câncer de mama são críticos na resposta ao dano do DNA, BRCA1 e BRCA2, sendo detectadas em pelo menos 5% dos pacientes não selecionados com câncer de mama e com prevalência aumentada em pacientes diagnosticadas em idade jovem, com história familiar de câncer de mama ou e com o subtipo triplo negativo. Sabe-se que em portadores de mutações BRCA1 ou BRCA2, o risco de desenvolver CM aos 80 anos de idade chega a 70%, em comparação com um risco de 10% para mulheres na população geral.

Especificamente em pacientes com mutação germinativa nos genes BRCA 1 ou 2 (gBRCAmut), o estudo OlympiA demonstrou que uma intervenção medicamentosa empregada no tratamento adjuvante foi capaz de reduzir substancialmente o risco de recidiva invasiva e à distância. Trata-se de estudo duplo-cego que incluiu 1.836 pacientes portadoras de gBRCAmut e câncer de mama HER2 negativo inicial de alto. Após a cirurgia, radioterapia e quimioterapia (determinados a critério de investigador), os pacientes foram randomizados para receber 1 ano de olaparibe adjuvante ou placebo. Os investigadores observaram 42% de redução no risco de recidiva invasiva em pacientes alocados para receber olaparibe adjuvante. Em 3 anos, a taxa de sobrevida livre de doença invasiva foi de 85,9% no grupo olaparibe versus 77,1% com placebo, uma diferença absoluta de 8.8%. Os dados de SG ainda são imaturo, mas as curvas desse desfecho de sobrevida já parecem favorecer os pacientes que receberam olaparibe. É importante ressaltar que nesse estudo, pacientes com CMTN e doença residual pós quimioterapia neoadjuvante foram randomizados para olaparibe versus placebo, e que o uso de capecitabina adjuvante não era opção.

Frente à melhora nos desfechos de sobrevida obtidos com o uso de capecitabina e olaparibe adjuvante nos estudos CREATE-X e OlympiA, respectivamente, vem à tona a seguinte questão: seria possível combinar as duas estratégias e potencialmente oferecer desfechos ainda melhores para os pacientes?

Não há estudos que avaliem a combinação de olaparibe e capecitabina especificamente, e portanto não sabemos se ela, de fato, poderia ser sinérgica. Além da ausência de evidência do benefício dessa combinação específica, a questão de toxicidade é sempre uma grande preocupação quando se combina iPARP com quimioterapia citotóxica, especialmente mielotoxicidade. Toxicidade hematológica é um efeito de classe muito comum dos inibidores de PARP, que tende a ocorrer logo após o início do tratamento, com recuperação após suspensão/ajuste de dose. Nos estudos clínicos que avaliaram uso de iPARP em monoterapia, anemia ocorre em aproximadamente 45% dos pacientes tratados com olaparibe. Eventos adversos de grau 3 e 4 ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes utilizaram olaparibe. Trombocitopenia também é evento importante, que pode comumente ocorrer com o uso de iPARP. Toxicidade gastrointestinal também pode ocorrer em pacientes sob uso de iPARP, sendo os mais comuns náusea, diarreia e vômito, que também poderiam piorar a tolerância à capecitabina. Por esses motivos, o painel não recomenda a combinação de capecitabina com olaparibe.

Conclusão

Os avanços no tratamento sistêmico neoadjuvante obtidos com uso de poliquimioterapia citotóxica combinada a pembrolizumabe permitiram taxas de pCR bastante altas, com melhora considerável nos desfechos de sobrevida. Para os indivíduos que experimentam pCR, a taxa de SLE aos 3 anos chega ao impressionante número de 95%. No entanto, para aqueles que falham em atingir pCR, mesmo com o emprego de regime tão complexo e intenso quanto o utilizado no estudo KEYNOTE 522, o risco de recidiva aos 3 anos de seguimento ultrapassa 30%, sendo importante desenhar e avaliar em ensaios clínicos novas estratégias que possam melhorar esses números. Apesar da combinação de capecitabina e olaparibe ser opção atrativa em pacientes com gBRCAmut e CMTN com doença residual pós-quimioterapia neoadjuvante, ela ainda não foi estudada, e portanto não sabemos sua eficácia. Adicionalmente, a toxicidade da combinação pode ser fator limitante, e portanto o painel não recomenda tal estratégia.

DOENÇA RESIDUAL APÓS TERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO (CMTN) E MUTAÇÃO GERMINATIVA EMBRCA1OU2. PODEMOS ASSOCIAR OLAPARIBE À CAPECITABINA ADJUVANTE?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO.

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: **61,7% NÃO | 38,3% SIM**

Bibliografia:

- Yan F, Jiang Q, He M, Shen P. PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA -mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol.* junho de 2021;17(18):2381-93.
- Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* junho de 2017;376(22):2147-59.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 de junho de 2021;384(25):2394-405.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 de fevereiro de 2020;382(9):810-21.
- Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 15 de junho de 2020;26(12):2838-48.

AS ASSINATURAS GENÉTICAS PODEM SUBSTITUIR O RISCO CLÍNICO NA DECISÃO SOBRE QUIMIOTERAPIA?

Juliana Francisco

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

Natalie Rios

Mastologista pela SBM; Mestre e Doutoranda pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Master Internacional em Mastologia pela Fundação Umberto Veronesi; Mastologista do hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, do CPMO - Centro Paulista de Mastologia e Oncoplastia e da Prevent Senior (SP).

Mayara Ramos Travassos

Oncologista Clínica, formada pela Faculdade de Medicina de Jundiaí, com residência de cancerologia clínica pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Integrante do corpo clínico de oncologia da Prevent Senior (SP)

O tratamento adjuvante do câncer de mama apresenta desfechos bem estabelecidos em redução de recorrência e aumento da sobrevida global tanto para hormonioterapia quanto quimioterapia. Porém, temos que colocar na balança os riscos potenciais do tratamento como, por exemplo, cardiotoxicidade, menopausa precoce, diminuição da função cognitiva, outras malignidades. Além do impacto socioeconômico tanto para custos diretos quanto indiretos.

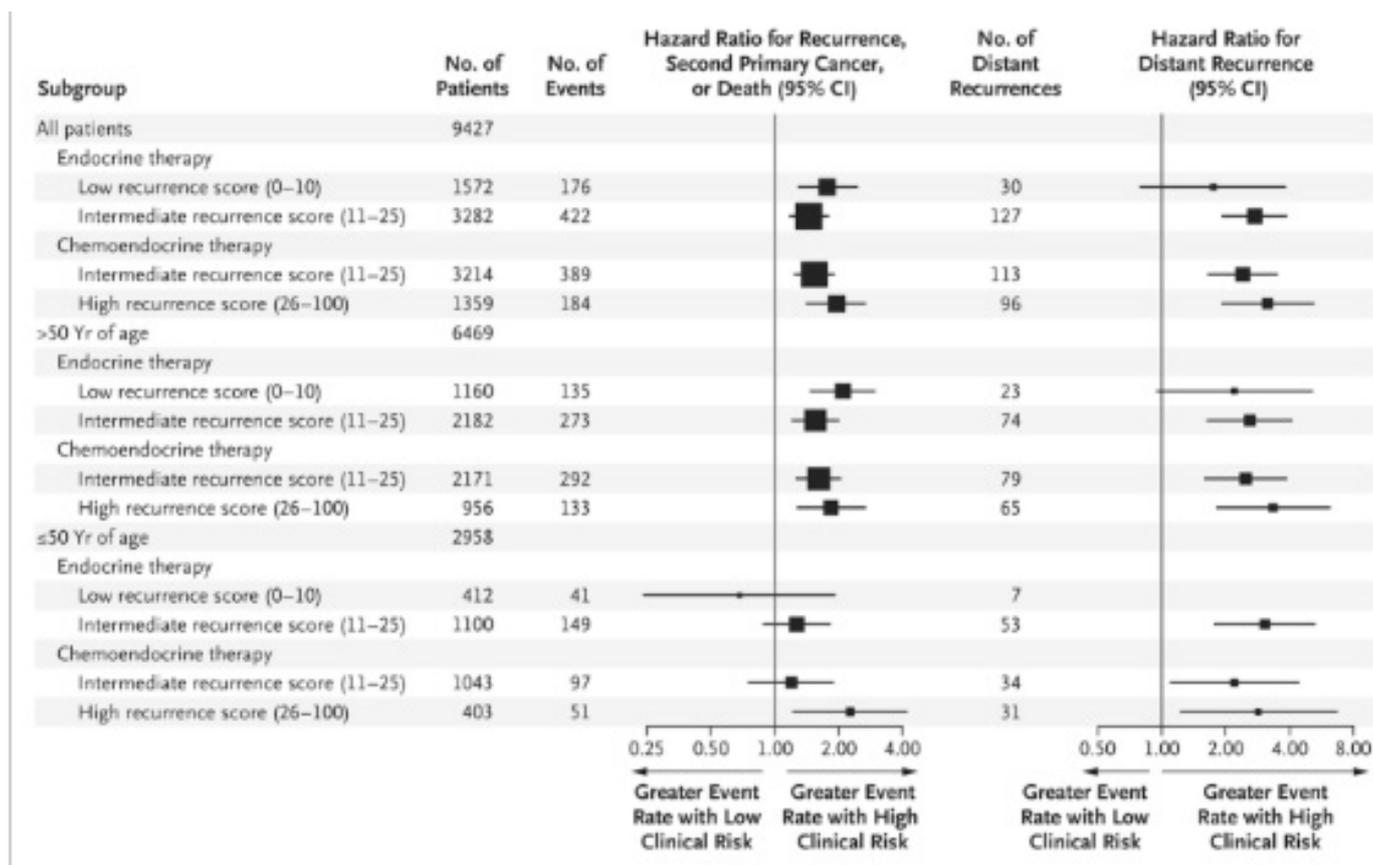
Com o conhecimento da biologia tumoral e a tendência da medicina personalizada, devemos selecionar melhor as pacientes que irão se beneficiar com essa modalidade de tratamento, recorrendo às assinaturas genéticas. Evitando assim super ou subtratamento. O oncotype DX[®] é um teste genômico que avalia o perfil molecular individual do câncer de mama, através do RT-PCR que mede a expressão de 21 genes (16 genes relacionados ao câncer e 5 genes de referência). Ele usa o recurrence score (RS) possibilitando estimar risco de recorrência em 10 anos. Foi validado, prospectivamente, pelo estudo TAILORx, o qual incluiu 10.273 pacientes com tumores entre 0,6 e 5 cm receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, linfonodo negativo. As pacientes com $RS \leq 10$ receberam somente hormonioterapia adjuvante com excelente prognóstico, com sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos de 93,8%. Já aquelas com $RS \geq 26$ receberam quimioterapia associada à hormonioterapia devido ao maior risco de recorrência. A sobrevida livre de doença invasiva foi de 87% em 5 anos. Já as pacientes com RS intermediário entre 11 e 25 foram randomizadas para receber hormonioterapia versus quimioterapia seguida de hormonioterapia, nas quais a hormonioterapia não se mostrou inferior ao tratamento quimioterápico. Porém, análise exploratória evidenciou que pacientes menores de 50 anos com RS entre 16 e 20 que receberam quimioterapia seguida de hormonioterapia tiveram redução no risco de recorrência de 0,8% em 5 anos e as com RS entre 21 e 25, redução de 3,2% em 5 anos, sugerindo um provável

benefício do efeito antiestrogênico associado à menopausa induzida pela quimioterapia. Já em mulheres com mais de 50 anos e RS até 25, a quimioterapia pode ser seguramente omitida.

Em 2019, Sparano avaliou se as características clínicas acrescentaram informações prognósticas ao risco de recorrência e prever o benefício da quimioterapia projetada pelo Oncotype Dx. O risco clínico foi definido aos moldes do estudo Mindact (figura 1).

MINDACT Definição de Risco Clínico para N0		
GRAU	Tamanho do T	Risco Clínico
1	≤ 3 cm	Baixo
	3,1 a 5 cm	Alto
2	≤ 2 cm	Baixo
	2,1 a 5 cm	Alto
3	≤ 1 cm	Baixo
	1,1 a 5 cm	Alto

Evidenciou-se existir significativa interação entre tratamento com quimioterapia, idade (≥50 anos e ≤50 anos) e status menopausal com o RS, sugerindo uma redução, clinicamente significativa do risco de recorrência a distância para pacientes ≤ 50 anos e com RS entre 16 e 25, independente do risco clínico, isto é, mesmo para pacientes com baixo risco clínico (gráfico 1).



Recentemente, foram publicados os dados do RxPONDER, estudo prospectivo de fase III - aproximadamente 5.000 pacientes com câncer de mama localizado, receptores hormonais positivos, HER-2 negativo, com 1-3 linfonodos axilares positivos, com RS menor que 25, eram randomizadas para quimioterapia seguida de hormonioterapia versus hormonioterapia. Após 5 anos de seguimento, as pacientes que receberam quimioterapia seguida de hormonioterapia apresentaram maior intervalo livres de doença invasiva quando comparadas às tratadas com hormonioterapia isolada. Sendo mais evidente no grupo ≤ 50 anos.

O MammaPrint é um teste genômico que avalia 70 genes e classifica pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, HER-2 negativo em baixo e alto risco genômico. Foi validado pelo estudo MINDACT, prospectivo de fase 3, o qual randomizou pacientes discordantes no que diz respeito às características clínicas e genômicas para serem tratadas com quimioterapia seguida de hormonioterapia ou hormonioterapia isolada. Na análise de 8,7 anos, em pacientes ≤ 50 anos, houve benefício em adicionar quimioterapia, o que não foi evidenciado nas pacientes ≥ 50 anos.

Segundo NCCN, pacientes com mais de 4 linfonodos positivos têm indicação à quimioterapia adjuvante, não sendo recomendado o uso de assinaturas genéticas. Assim como subtipos favoráveis: carcinomas mucinoso, tubular, papilar e cribriforme. Em pacientes sem condições clínicas para receber quimioterapia, com avaliação da oncogeriatría desfavorável, também não é recomendado o uso de assinaturas genéticas.

Segundo os guidelines da ASCO e NCCN, pacientes com câncer de mama receptor hormonal negativo, HER-2 negativo maior de 0,5 cm, seja recomendado o uso de Oncotype para auxiliar na decisão da indicação de quimioterapia adjuvante. A mesma recomendação não se aplica ao MammaPrint, uma vez que pacientes com baixo risco clínico, independente do risco genômico, não se beneficiam da quimioterapia adjuvante.

Respondendo à pergunta: As assinaturas genéticas podem substituir o risco clínico na decisão sobre quimioterapia? A resposta é não.

O risco clínico, em conjunto com a assinatura genética, consegue nos dar informações mais completas para individualizar a indicação do tratamento adjuvante nas nossas pacientes.

AS ASSINATURAS GENÉTICAS PODEM SUBSTITUIR O RISCO CLÍNICO NA DECISÃO SOBRE QUIMIOTERAPIA?

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP:

Opinião Sócios SBM-SP: **66% NÃO | 34% 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.
- A, Fonseca GR, Romão MBA, et al. *JCO Glob Oncol*. 2021; 7:1003-1011.
- Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39:557-564.
- Cardoso F, Veer LV, Poncet C, et al. *J Clin Oncol*. 2020; 38:15 suppl,506.
- [NCCN]. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer* V2 2021.