



- 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

MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

Câncer de Mama Metastático

APOIO INSTITUCIONAL



A radiocirurgia deve ser indicada para pacientes com doença óssea exclusiva?

Pedro Zanuncio

Página 6

A paciente com tumor her-2 low (1+ ou 2+) deve receber trastuzumabe deruxtecán (t-dxd)?

Denise Leite

Página 11

Pacientes com doença metastática controlada e aumento apenas da lesão mamária devem ser tratados localmente com cirurgia?

Giuliano Tavares Tosello

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

CONTROVÉRSIAS EM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Guilherme Novita

Presidente SBM-SP (gestão 2020-2022)

Mastologista do Grupo Américas Serviços Médicos e do Hospital Israelita Albert Einstein

Andressa Amorim

Mastologista do Hospital Pérola Byington – Centro de Referência da Saúde da Mulher.

Sub-Investigadora do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Pérola Byington.

Estima-se que cerca de 5% - 10% dos novos casos de câncer de mama sejam metastáticos. Estes números podem variar de acordo com as condições de desenvolvimento de cada país.

O prognóstico destas pacientes também melhorou consideravelmente nas últimas décadas. Segundo Yoo TK et al, 2017, a sobrevida em 3 anos passou de 38,7% entre 1990-1999 para 70,1% entre 2010-2014.

Com novas drogas disponíveis, esta perspectiva tende a ser ainda maior. Talvez em alguns subtipos tumorais no futuro já possa se considerar a paciente metastática como uma paciente crônica ao invés de alguém com expectativa de vida limitada.

Este maior tempo de vida leva a muitos questionamentos sobre a necessidade de tratamento local da doença. Tradicionalmente, esta terapia (cirurgia, com ou sem radioterapia) era reservada para situações extremas de lesões localmente avançadas, com objetivo de palição de sintomas (cirurgia “higiênica”). Afinal, a cirurgia possui riscos e pode piorar a qualidade de vida da paciente.

Porém, estudos retrospectivos publicados nas últimas décadas demonstraram o possível benefício da cirurgia no prognóstico global das pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico (De Novo). Outro ponto relevante é que análises retrospectivas norte-americanas mostram que 40% das mulheres com doença metastática fizeram cirurgia mamária.

Tais fatos renovaram o interesse sobre a abordagem local destas pacientes. Soma-se a este fato o aumento desta população, seja pela melhora na sobrevida, seja pelo aumento da sensibilidade dos métodos diagnósticos.

Estudos em animais e laboratoriais sugerem que a retirada do tumor primário leva ao aumento da circulação de fatores de crescimento celular que estimulam o crescimento das metástases.

Porém, outros estudos semelhantes demonstram aumento da permeabilidade tumoral às medicações, melhora do estado nutricional e aumento da efetividade da terapia após a citorredução.

Apesar de inúmeros estudos retrospectivos demonstrarem o benefício da cirurgia, estas conclusões são pouco aceitas, devido ao baixo nível de evidência destas pesquisas. A análise mais criteriosa demonstra que isto se deve à seleção das pacientes. Na maioria dos relatos as pacientes operadas eram mais jovens e com doenças de melhor prognóstico.

Existem 4 estudos prospectivos randomizados publicados sobre o assunto realizados nos seguintes países: Índia, Turquia (MF07-01), Áustria (ABC SG 28 - Positive Trial) e EUA (ECOG - ACRIN 2108), com resultados contrários ao tratamento local.

O único estudo a mostrar benefício da cirurgia (estudo turco) também foi aquele com pior qualidade estatística, o que pode ter interferido nos resultados.

Porém, pode-se dizer que estes estudos olham uma realidade diferente da atual, pois hoje existem novas alternativas medicamentosas que podem levar a mudanças de conduta de forma individualizada.

De modo geral, a realização de cirurgia do tumor primário em pacientes com doença metastática deve ser **discutida em equipe multidisciplinar principalmente em tumores localmente avançados**, objetivando um **maior** controle local..

Já o uso da cirurgia em pacientes com doença sistêmica controlada e com **progressão** da lesão mamária deve ser **considerada**, pois muitas vezes é uma alternativa menos tóxica que a troca da medicação.

CIRURGIA NO ESTÁDIO IV DE NOVO SECUNDÁRIO

Ivo Carelli

Responsável pelo setor de mastologia Fmabc

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna de grande incidência entre as mulheres e a principal causa de mortalidade por câncer nessa população. Ainda é grande o número de pacientes diagnosticadas em estágio avançado no Brasil e, segundo o DATASUS em 2021, 55,7% dos casos eram estádios III e IV. Entre 5 e 10% desses são estágio IV.

O câncer de mama estágio IV é doença heterogênea onde a cura não é a regra. No entanto, com o tratamento sistêmico eficiente, atualmente temos melhor sobrevida e tempo livre de progressão, particularmente nos tipos HER2 positivos e luminais. A finalidade do tratamento local do câncer primário ou, área metastática, é a melhora na palição dos sintomas e prevenção de complicações. O benefício em sobrevida ainda é tema controverso, sendo que a maioria dos estudos randomizados não demonstraram vantagens. Nas pacientes assintomáticas, a cirurgia não é a regra e somente casos selecionados têm indicação cirúrgica. Alguns estudos randomizados tentaram elucidar o papel da cirurgia nas pacientes metastáticas.

O estudo americano ECOG E2108 recrutou pacientes entre 2011 e 2015 com n=256. Incluídas estádios IV de novo, realizando de 4 a 8 ciclos de tratamento sistêmico, sem progressão de doença. Foram estratificadas de acordo com o receptor hormonal, HER2, número de sítios metastáticos e tipo de tratamento sistêmico. No grupo cirúrgico, foram submetidas à cirurgia conservadora + radioterapia, ou mastectomia + radioterapia. Cirurgia axilar não relatada e 80% de margens livres. Os resultados com seguimento médio de 53 meses foram: sobrevida em 3 anos idêntica de 68%; recidiva locorregional 3 anos, cirurgia 10,2% x 25,6% sem (p=0,003). A qualidade de vida sem cirurgia foi melhor ou semelhante. Como conclusões, não houve benefício em sobrevida, mas com menor recidiva local no braço da cirurgia.

O estudo austríaco recrutou pacientes entre 2011 e 2015 com n=90. Incluídas estádios IV de novo. Foram estratificadas de acordo com o receptor hormonal, HER2, grau histológico, localização de sítios metastáticos e tipo de tratamento sistêmico. No grupo cirúrgico, foram submetidas a cirurgia conservadora + radioterapia em 29%; mastectomia em 71%; cirurgia axilar em 93% e com 76% de margens livres. Os resultados com seguimento médio de 37,5 meses foram: sobrevida média cirurgia 35 meses x 55 sem (HR 0.69, 95% CI 0.36-1.33); recidiva locorregional 3 anos, cirurgia 9% x 18% sem (p=0,27). Como conclusões a cirurgia não melhorou o tempo de metástase a distância, recidiva local e qualidade de vida.

O estudo indiano recrutou pacientes entre 2005 e 2013 com n=350. Foram incluídas pacientes com estágio IV de novo, ressecáveis com resposta parcial ou completa com regime de antraciclinas. Foram estratificadas de acordo com o receptor hormonal, HER2, localização e número de sítios metastáticos. No grupo cirúrgico, foram submetidas à cirurgia conservadora + radioterapia em 23%; mastectomia em 72%; cirurgia axilar em 100% e sem referência a margens livres. Os resultados com seguimento 23 meses foram: sobrevida cirurgia 19,2 x 20,5 sem (HR 1.04, 95% CI 0.81-1.34). Como conclusão o grupo cirúrgico foi melhor no tempo livre de progressão.

O estudo turco recrutou pacientes entre 2007 e 2012 com n=274. Foram incluídas pacientes com estágio IV de novo. No grupo cirúrgico, foram submetidas a cirurgia conservadora + radioterapia em 26%; mastectomia em 74%; cirurgia axilar em 93% e, 100% de margens livres. Os resultados com seguimento de 40 meses foram: o tratamento locorregional apresentou melhor sobrevida em 5 anos 42% x 24% (HR 0.66, 95% CI 0.49-0.88); recidiva locoregional, cirurgia

1% x 11% sem ($p=0,001$). No entanto houve um viés de seleção entre os grupos, que pode ter interferido nos resultados como: menor número de triplo negativos no grupo cirúrgico (7 x 17%); maior número de tipos luminais na cirurgia (86 x 72%); e maior número de metástases solitárias no grupo cirúrgico (34 x 24%).

Em 2018 Giuliano Tosello et al publicaram revisão da COCHRANE com seleção de dois estudos randomizados e chegaram à conclusão que não é possível determinar os riscos x benefícios, da cirurgia em pacientes metastáticas de câncer de mama. No entanto, em estudo de atualização recente, chegaram à conclusão que o tipo luminal pode ter benefícios da cirurgia.

Após resultado desses estudos podemos concluir que, no momento atual, a principal indicação de cirurgia seria com finalidade paliativa nas seguintes situações clínicas: mamas com câncer localmente avançado ocasionando dor importante; sangramento; ulceração; odor e infecção.

A abordagem axilar é outro aspecto controverso e alguns estudos sugerem que deveria ser a mesma preconizada para pacientes não metastáticas.

A cirurgia deveria ser indicada em casos selecionados como: tipo HER2 com ótima resposta, doença sistêmica controlada, mas progressão local e desejo e conforto da paciente.

Conclusão

A cirurgia do câncer de mama primário no estágio IV deve ser rotina? NÃO.

CIRURGIA NO ESTÁDIO IV DE NOVO SECUNDÁRIO

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **25% SIM | 75% NÃO**

Opinião Sócios SBM-SP: **73,7% SIM | 26,3% NÃO**

Bibliografia:

- King SA et al. ASCO 2020 - Oral Presentation -

Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYITIVE Trial. Fitzal F et al. *Ann Surg.* 2019;269(6):1163

-Badwe R et al., *Lancet Oncol*, 2015; 16(13): 1380-88.

-Sorani A et al. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(11): 3141-3149; doi: 10.1245/s10434-018-6494-6.

A RADIOCIRURGIA DEVE SER INDICADA PARA PACIENTES COM DOENÇA ÓSSEA EXCLUSIVA?

Pedro Zanuncio

Médico radio-oncologista do Grupo Oncoclínicas e do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Introdução

A doença metastática em câncer de mama abrange um grupo extremamente heterogêneo de pacientes com prognósticos oncológicos muito distintos. Idade, perfil molecular, volume de doença e sítios metastáticos são algumas das variáveis mais importantes nesse cenário. Descrita inicialmente em 1995, doença oligometastática (OMD) foi identificada como intermediária entre doença local e doença metastática difusa, com lesões limitadas em número e extensão. Dessa forma, se a doença primária estivesse controlada e os sítios metastáticos fossem tratados com terapias ablativas direcionadas, poderíamos prolongar sobrevida livre de doença (SLD) e, quem sabe, atingir a cura em alguns casos.

Revisão da literatura

Em linha com os diversos questionamentos e dificuldades na classificação da doença oligometastática (OMD), foi publicado em 2020 o consenso da ESTRO-ASTRO (sociedades europeia e americana de radioterapia) sobre esse tema. Apesar da literatura heterogênea e do contexto desafiador, houve consenso na definição de alguns tópicos:

- Conceito de OMD independe do sítio primário, histologia e sítio metastático;
- Não há biomarcadores disponíveis para diferenciar doença oligometastática e plurimetastática;
- Todas as lesões precisam ser tratadas com segurança. Considerar potencial de toxicidades versus benefício clínico;
- Doença oligometastática (OMD) definida como 1 - 5 lesões mensuráveis;
- Tecnologia é fundamental para tratamento de doença oligometastática com objetivo de evitar toxicidades importantes;
- Recomendação de usar doses ablativas ($BED > 100Gy_{10}$);
- Conceitos: OMD x OMD sincrônico x OMD metacrônico x Oligoprogressão x Oligopersistência (figura 1);

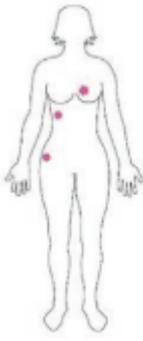
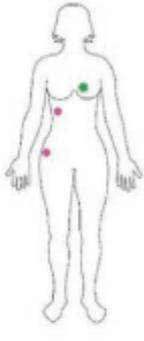
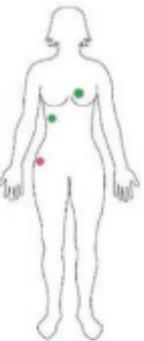
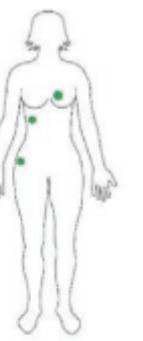
			
<i>Synchronous oligometastasis: metastasis occurring simultaneously (pink dots) with the primary tumour (pink flower).</i>	<i>Oligorrecurrence: primary tumour under control (green flower), and metachronous metastasis (Pink dots).</i>	<i>Oligoprogression: progressive OMD (Pink dot) in patients under treatment with response of the primary tumour (green flower) and other metastasis (green dot)</i>	<i>Oligopersistence: stable OMD or a partial response (green dots) on imaging in patients under active ST</i>

Figura 1: Diferentes apresentações de doença oligometastática e suas respectivas definições (Aristei C, et al. Breast Cancer Radiation Therapy, 2022)

A motivação por tratamentos locais vem em consonância à melhora importante da sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático na comparação de séries históricas, em particular para subgrupos de pacientes com variáveis de melhor prognóstico. Em estudo recentemente publicado, pouco mais de 47000 pacientes com câncer de mama metastático de novo, diagnosticadas entre 1988 e 2016, foram selecionadas do banco de dados norte-americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) para análise. Os resultados do trabalho corroboram os de outros estudos já publicados nesse contexto, com melhor sobrevida global e câncer-específica em pacientes jovens, com número limitado de lesões metastáticas, com doença óssea exclusiva, com perfil molecular luminal e/ou HER2+ e diagnosticadas em séries históricas mais recentes.

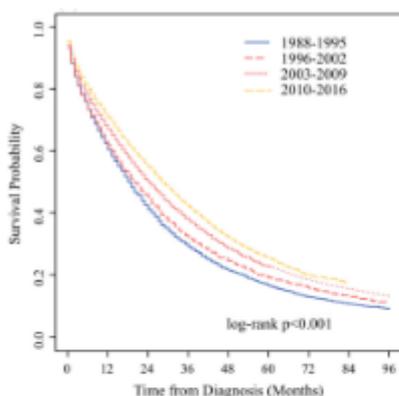


Figura 2: SG não ajustada à outras variáveis em pacientes com cancer de mama metastáticas diagnosticadas entre 1988-2016

	OS (N = 17,740)	
	HR (95% CI)	p value
Age (years)		
< 40	REF	
40-70	1.26 (1.15-1.38)	< 0.001
> 70	1.96 (1.78-2.16)	< 0.001
Gender		
Female	REF	
Male	1.04 (0.86-1.26)	0.68
Tumor phenotype		
HER2+	REF	
HR+/HER2-	0.96(0.91-1.01)	0.12
TNBC	2.95 (2.77-3.15)	< 0.001
Bone-only metastasis		
No/unknown	REF	
Yes	0.89 (0.84-0.94)	< 0.001
Number of metastatic sites		
1	REF	
2	1.44 (1.36-1.52)	< 0.001
3	2.20 (2.04-2.38)	< 0.001
≥ 4	3.06 (2.58-3.64)	< 0.001

Figura 3: Sobrevida global e sobrevida cancer-específica ajustada por variáveis e covariáveis diagnósticas entre 2010-2016

Os tratamentos ablativos locais podem incluir radioterapia, radiofrequência, crioablação e cirurgia. Radioterapia estereotática ablativa (SABR) é uma opção válida para tratamento da OMD, por tratar-se de uma modalidade terapêutica não invasiva que entrega alta dose em um volume limitado, com queda rápida de dose em estruturas adjacentes, poupando-as de toxicidades.

O estudo SABR-COMET prospectivo, multicêntrico e randomizado de fase II endereçou exatamente essa questão. Neste trial 99 pacientes oligometastáticos (18 pacientes com câncer de mama) com até 5 lesões metastáticas, qualquer sítio primário, primário controlado e bom performance status foram randomizados 1:2 entre tratamento padrão (SOC) ou tratamento padrão associado à SABR. O objetivo primário do estudo foi sobrevida global (SG) e os secundários foram sobrevida livre de progressão, toxicidades, qualidade de vida, controle das lesões tratadas e números de ciclos de quimioterapia (QT). A SG em 5 anos no braço SOC foi de 17,7% (95% CI, 6% a 34%) versus 42,3% no braço SABR (95% CI, 28% a 56%; $p=0,006$). Não houve diferença estatisticamente significativa em qualidade de vida apesar de maior toxicidade G2 (9% no braço SOC versus 29% no braço SABR; $p=0,03$).

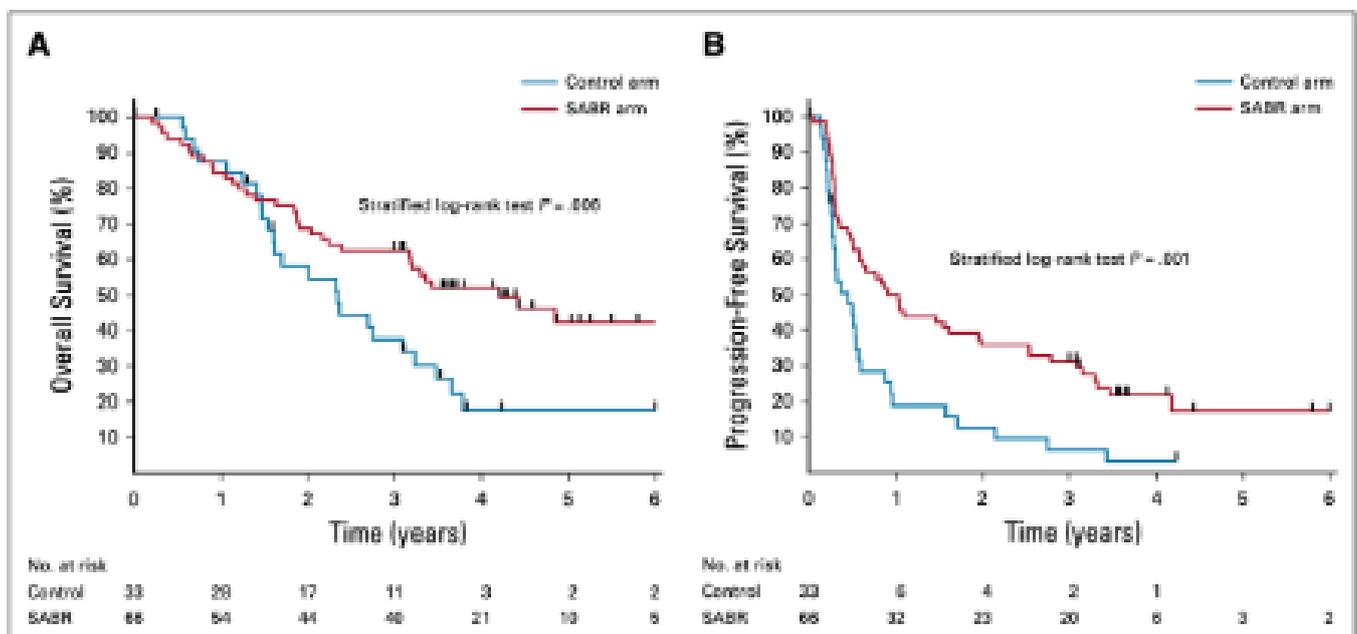


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global (A) e sobrevida livre de progressão (B)

Por ultimo, o estudo NRG-BR002 prospectivo, randomizado de fase IIR/III foi apresentado na ASCO annual meeting 2022 por Steven J Chmura, mas ainda não publicado. Este trial randomizou 129 pacientes com neoplasia primária de mama controlada, até 4 metástases, medindo, no máximo 5 cm de diâmetro em SOC ou SOC + SABR ou cirurgia. O objetivo primário do estudo foi sobrevida livre de progressão. Não houve diferença em sobrevida livre de progressão ou SG em ambos os braços. A adição de SABR não derivou efeitos deletérios em toxicidades.

Discussão

A melhora importante da sobrevida global em pacientes diagnosticadas com

doença metastática levou ao questionamento sobre tratamentos ablativos direcionados às metástases. Diante da multiplicidade de variáveis e heterogeneidade dos subgrupos de pacientes metastáticas, alguns estudos foram publicados buscando classificar e prognosticar de forma mais adequada as pacientes de acordo com inúmeras características.

A publicação do SABR-COMET trouxe dados positivos na adição de SABR ao tratamento considerado padrão. O significativo aumento em sobrevida livre de progressão derivado do tratamento local impactou também em sobrevida global. Cabe ressaltar as inúmeras limitações desse trabalho, tais como o restrito espaço amostral, pacientes com tumores primários distintos, grupos não balanceados, métodos de imagens de estadiamento considerados não ideais atualmente. De forma geral, há vieses importantes com possíveis impactos nos resultados do trabalho.

A apresentação do NRG-BR002 na ASCO de 2022 trouxe maior ceticismo quanto à essa estratégia. Importante ressaltar que a SLP atingida no braço padrão (SOC) foi um pouco mais que o dobro do estimado (SLP mediana estimada 10,5 m vs 23 m), denotando a melhora importante do tratamento sistêmico.

Por último, em ambos os trabalhos não fica claro o timing exato para indicação do tratamento com a radioterapia. Na OMD sincrônica, a indicação do tratamento ablativo voltado às metástases pode não ser o melhor momento, seja pela possibilidade de rápida progressão de doença em outros sítios, seja pela possibilidade de resposta nas lesões metastáticas pelo próprio tratamento sistêmico. Em ambos os casos o tratamento local potencialmente não traz benefícios em desfechos oncológicos.

Como consideração pessoal, julgo a melhor candidata ao tratamento local ablativo para metástases a paciente com perfil prognóstico favorável, previamente exposta à tratamento sistêmico que apresentou resposta objetiva e que evoluiu com oligoprogressão de doença. Dessa forma, podemos postergar a troca de tratamento sistêmico precoce e aumentar o intervalo livre de progressão.

Conclusão

**A radiocirurgia deve ser indicada para pacientes com doença óssea exclusiva?
Sim.**

A RADIOCIRURGIA DEVE SER INDICADA PARA PACIENTES COM DOENÇA ÓSSEA EXCLUSIVA?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 50% SIM | 50% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 86,8% SIM | 13,2% NÃO

Bibliografia:

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13:8-10.
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6:8491-524.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-66.
- Takakindoust M, Thomas SM et al. Survival Outcomes Among Patients with Metastatic Breast Cancer: Review of 47,000 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2021 November; 28(12): 7441-7449
- Mercier C, Claessens M, Buys MSc A, et al. Stereotactic ablative radiation therapy to all lesions in patients with oligometastatic cancers: a phase 1 dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020
- Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020, 2830- 2838.

A PACIENTE COM TUMOR HER-2 LOW (1+ OU 2+) DEVE RECEBER TRASTUZUMABE DERUXTECAN (T-DXD)?

Denise Leite

Oncologista Clínica pela UNIFESP

Oncologista do Centro Paulista de Oncologia/CPO- Grupo Oncoclínicas

Mariana Laloni

Oncologista Clínica da Oncoclínicas-SPSP

Introdução

O reconhecimento do subtipo tumoral com baixa expressão do receptor HER2 (tumores de mama HER2 low) como entidade distinta dos tumores com expressão negativa do HER2 tem transformado a maneira de classificação e tratamento do câncer de mama. Tumores HER2 low são aqueles que apresentam baixa expressão de HER pela imuno-histoquímica (escore +1 ou +2 com ISH negativo para HER2). Estima-se que cerca de 50-60% dos casos de câncer de mama anteriormente considerados luminais ou triplo-negativos possam ser reclassificados como HER2 low segundo estes critérios.

Não há dúvidas quanto ao benefício do bloqueio da via de ativação do receptor HER2 para os tumores HER2-positivos (ISH positivo para ampliação do gene HER2 e/ou escore +3 pela imuno-histoquímica). Apesar do valor prognóstico e terapêutico da baixa expressão do HER2 não ser totalmente esclarecido, a baixa expressão do HER2 vem mostrando papel cada vez mais relevante no tratamento dos tumores de mama.

Revisão de literatura

Os estudos iniciais envolvendo anticorpos monoclonais como bloqueio de ativação da via HER2 no tratamento de pacientes HER2 low são escassos e negativos. NSABP B-47, estudo de fase III elaborado para determinar o papel da adição do trastuzumabe à quimioterapia adjuvante de pacientes com doença localizada ressecada de alto risco não evidenciou ganho no objetivo primário (sobrevida livre de progressão) em comparação à quimioterapia isolada.

Porém os benefícios dos anticorpos monoclonais clássicos (como pertuzumabe e trastuzumabe), claramente evidentes para a doença HER2-positiva, podem ser minimizados pela baixa expressão de HER2. O desenvolvimento das drogas conjugadas, as chamadas ADCs (Antibody-Drug Conjugates), associa a quimioterapia citotóxica ao anticorpo monoclonal como vetor, otimizando a sua eficácia mesmo para tumores com baixa expressão do HER2.

A droga deruxtecan (um inibidor de topoisomerase) em associação com trastuzumabe, trastuzumabe deruxtecana (T-Dxd), já é indicada para o tratamento do câncer de mama metastático HER2-positivo no cenário de segunda (após progressão a taxano e trastuzumabe) ou mais linhas de tratamento, apresentando resultados superiores em relação ao trastuzumabe-entamsina (T-DM1) neste cenário, de acordo com o estudo DESTINY-Breast03.

O estudo DESTINY-Breast04 é o primeiro estudo fase III dedicado exclusivamente a pacientes com tumores de mama HER2 low, independentemente do status hormonal. É estudo randomizado e duplo cego, conduzido para avaliar a eficácia de segurança de T-Dxd no tratamento de segunda ou terceira linha de quimioterapia em pacientes com câncer de mama avançado (ou com recidiva local irrissecável). Vale observar que pacientes com receptor hormonal positivo deveriam ter recebido ao menos uma linha de hormonioterapia. T-Dxd foi comparado à quimioterapia conforme escolha do prescritor (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel). Foram randomizados 557 pacientes (proporção 2:1), 480 com tumores receptores hormonais positivos e 60 negativos.

O desfecho primário, sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que expressavam receptores hormonais, foi atingido com praticamente o dobro de SLP para os pacientes tratados com T-Dxd (10,1 vs 5,4 meses; HR=0,51; IC,95%:0,40-0,64; $p<0,0001$). Os principais desfechos secundários analisados foram todos positivos, incluindo sobrevida global (SG) e taxa de resposta (TR), tanto para pacientes com tumores hormônio-positivos quanto negativos (Tabela).

T-Dxd vs Quimioterapia			
Desfechos	Receptor Hormonal Positivo (n=480)	Receptor Hormonal Negativo (n=60)	População Geral
SLP	10,1 vs 5,4 meses HR=0,51 IC,95%:0,40-0,64 $p<0,0001$	2,9 vs 8,5 meses HR=0,46 IC,95%:0,24-0,89 (Análise exploratória)	9,9 vs 5,1 meses HR=0,50 IC,95%:0,40-0,63 $p<0,0001$
SG	17,4 vs 23,9 meses HR=0,64 IC,95%:0,48-0,86 $p=0,0028$	8,3 vs 18,2 meses HR=0,48 IC,95%:0,24-0,95 (Análise exploratória)	23,4 vs 16,8 meses HR=0,64 IC 95%:0,49-0,84 $p=0,010$
TR	52,6 vs 16,3%	50 vs 16,7%	52,3 vs 16,3%

Tabela. Resultados do estudo DESTINY-Breast 04 (mediana de acompanhamento de 18,4 meses).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram menos frequentemente no grupo T-Dxd do que no grupo quimioterapia (52,6% vs 67,4%), consistentemente com ensaios clínicos anteriores. Destaca-se 12% de ocorrência de pneumonite, com 1,3% G3/4 e 0,8%.

Discussão

O uso de T-Dxd em pacientes com tumores de mama HER2 low continua em estudo. Atualmente tanto o diagnóstico quanto o tratamento destes pacientes apresentam vários desafios que necessitam investigação, uma vez que esta categorização (HER2 low) amplia as possibilidades terapêuticas de 15-20%, até então a proporção de pacientes considerados HER2-positivos, para 50-60% dos pacientes com câncer de mama.

As metodologias diagnósticas terão de ser revistas e padronizadas, pois sabemos das dificuldades associadas ao diagnóstico por imuno-histoquímica. Como é grande a variabilidade de expressão do HER2 no decorrer da evolução da doença e mesmo entre o tumor primário e os sítios metastáticos, também será mais frequente a necessidade de indicação de biopsias durante as progressões tumorais.

É desconhecida a expressão necessária mínima de HER2 tumoral para que possa ser esperado benefício de tratamento com T-Dxd. O estudo DESTINY-Breast06, que avalia a eficácia do T-Dxd em pacientes com a chamada expressão “ultra low” do receptor HER2 (escore 0 pela imuno-histoquímica porém com fraca expressão de HER2 detectável em $\leq 10\%$ das células tumorais), está em andamento e trará respostas importantes, possivelmente ampliando ainda mais a proporção de pacientes que possam se beneficiar do bloqueio da via-HER2.

A importância do estudo DESTINY-Breast04 também está em oferecer um tratamento alternativo à quimioterapia convencional para pacientes com tumores HER2-negativos, até o momento pobre em opções de tratamento a partir da segunda linha, da qual se estimam resultados frustrantes- mediana de SLP ao redor de 4 meses. Este dado se torna mais relevante ao se considerar pacientes com tumores triplo negativos (uma minoria no estudo, porém mesmo assim observados resultados animadores para este subgrupo).

Ainda há outros diversos desafios a serem explorados, como o papel de outras classes de drogas bloqueadoras da via-HER2 para o tratamento da população de pacientes HER-low.

Porém os resultados do estudo DESTINY-Breast04 trazem um novo paradigma de tratamento e a possibilidade de alternativa à quimioterapia convencional para pacientes com tumores até então considerados HER2-negativos. Sabemos que, para estes pacientes, são escassas as opções de tratamento a partir da segunda linha, da qual se estimam resultados frustrantes- mediana de SLP ao redor de 4 meses. Este dado se torna mais relevante ao se considerar pacientes com tumores triplo negativos (uma minoria no estudo, porém mesmo assim observados resultados animadores para este subgrupo).

A toxicidade do tratamento com T-Dxd é conhecida de outros estudos, manejável, e não apresentou nenhum novo evento no estudo DESTINY-Breast04. O oncologista deve estar atendo, contudo, ao potencial desenvolvimento de pneumonite intersticial, que ocorreu em 45 pacientes no estudo (12%) com 3 casos de óbito.

Conclusão

A paciente com tumor Her-2 low (1+ ou 2+) deve receber trastuzumabe deruxtecán (T-Dxd)?

Sim. Baseado no estudo DESTINY-Breast04, T-Dxd deve ser indicado para pacientes com câncer de mama HER2 low avançado/metastático (ou localmente avançado/recidivado), no cenário de segunda ou terceira linha de quimioterapia (pacientes com doença hormonal positiva devem ter recebido pelo menos 1 linha de hormonioterapia prévia).

A PACIENTE COM TUMOR HER-2 LOW (1+ OU 2+) DEVE RECEBER TRASTUZUMABE DERUXTECAN (T-DXD)?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 75% SIM | 25% NÃO

Opinião Sócios SBM-SP: 94,7% SIM | 5,3% NÃO

Bibliografia:

- Marcelo Mallet A, Omblin C, Robert M, Campone M, Frenel JS. HER2-low breast cancer: how does a biological concept interfere in therapeutic decision? *Bull Cancer*. 2021 Dec;108(11S):11S19-11S25.
- Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, Crown JP, Polikoff J, Boileau JF, Provencher L, Stokoe C, Moore TD, Robidoux A, Flynn PJ, Borges VF, Albain KS, Swain SM, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):444-453.
- Modi S, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154.

A RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PODE SER REALIZADA EM PACIENTES METASTÁTICAS?

Vilmar Marques

Presidente da SBM nacional de 2020-2022

Professor de pós-graduação de Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências

Médicas da Santa Casa de São Paulo

Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo

Metástases à distância estão presentes em 6% das pacientes quando do diagnóstico do carcinoma mamário. Nesse contexto, a terapia locorregional para o tumor primário tem sido hipotetizada para melhora do controle local.

Coorte realizada pela ESME, abrangendo período de 2008 a 2017, demonstrou aumento de sobrevida global de pacientes metastáticas devido incorporação de novas terapias sistêmicas. Sendo esse resultado de maior relevância no subgrupo de pacientes portadoras de tumores com superexpressão de HER2, com aumento de sobrevida de 39,1 meses em 2008 para 50 meses em 2017.

De acordo com análise de dados do SEER, foi demonstrado que a idade e o órgão acometido são fatores prognósticos independentes, sendo o carcinoma mamário metastático uma doença heterogênea com prognósticos distintos. Com dados indicando maior sobrevida em pacientes mais jovens e, em relação ao sítio de metástase, com melhor prognóstico quando do acometimento ósseo e o pior prognóstico quando de metástases no sistema nervoso central. O perfil imuno-histoquímico também interfere na sobrevida dessas pacientes, as com tumores triplo negativos têm uma sobrevida média de um ano, as com tumores luminais e as com subtipo HER2 superexpressão entre 4 e 5 anos.

Devido maior sobrevida com evolução do tratamento da doença, consequentemente aumentaram as indicações cirúrgicas nesse cenário. Um conceito importante que pode nos auxiliar na decisão de cirurgia no cenário metastático é o volume de doença sistêmica.

A cirurgia mamária para ressecção do tumor primário parece não interferir na sobrevida global das mulheres com carcinoma de mama metastático, mas confere excelente controle local da doença. A terapia sistêmica de primeira linha deve ser sempre a terapia inicial. As mulheres com boa resposta à terapia sistêmica, com bom prognóstico ou que apresentam descontrole local da doença são candidatas à cirurgia mamária.

Não obstante, permanece importante, no que concerne à qualidade de vida das pacientes, o controle locorregional da doença, principalmente em pacientes que têm grande volume de doença no sítio primário e pouca doença sistêmica.

Diante do cenário de aumento de indicação cirúrgica nessas pacientes deve-se pensar também sobre a reconstrução mamária nas mesmas. Muitos profissionais não oferecem, devido ao pior prognóstico da doença, por receio de poder ter efeito indutor da progressão da doença, por cessar temporariamente o tratamento sistêmico e pelo tempo de recuperação pós-operatório.

De acordo com dados do National Cancer Database, 11,5% das pacientes são submetidas a reconstrução mamária no cenário metastático, com aumento significativo das taxas com os anos, com porcentagem de 5,2% em 2004, evoluindo para 14,3% em 2013 (p 0,0001).

Para oferecer a reconstrução mamária em pacientes metastáticas devem ser seguidos princípios básicos. Em tumores extensos ou recorrência locorregional, com necessidade de ressecção ampla no momento da mastectomia, a reconstrução da parede torácica com tecido

autólogo torna-se necessária, e, concomitante a reconstrução imediata pode ser acompanhada. Entretanto, devemos frisar que o objetivo principal da cirurgia oncoplástica é a segurança oncológica.

Com a evolução de técnicas oncoplásticas, a partir de 2013 a reconstrução mamária com implantes tornou-se a técnica mais utilizada. Sendo, então, observadas taxas de reconstrução mamária de 36,1% com tecido autólogo, 32% com os implantes e 11,4% com tecido autólogo associado ou não aos implantes de silicone .

Para avaliação da adequada técnica oncoplástica, deve-se atentar para existência de história prévia de radioterapia mamária. Quando da ausência de radioterapia prévia, tem se preferência pela reconstrução com implante seguido pelo retalho músculo-cutâneo de grande dorsal. Entretanto, se radioterapia prévia a reconstrução com os retalhos miocutâneos é a primeira escolha.

Estudos evidenciam que as pacientes submetidas a reconstrução com tecido autólogo normalmente apresentam idade mais avançada em relação às submetidas a reconstrução com implante, além de possuírem uma porcentagem maior de doença localmente avançada, sendo 32,7% estadiadas como T4 em relação a apenas 17% no corte das pacientes submetidas a reconstrução com implante.

Dados demonstram não existir diferença de sobrevida média entre o grupo de pacientes submetidas ou não à reconstrução mamária, com taxas de 56,7% e 55,3%, respectivamente. Entretanto, em análise comparativa, as pacientes às quais foram ofertadas reconstrução eram mais jovens (com média de idade de 49 anos x 58 anos), com maior proporção de tumores com positividade para receptor hormonal (76,1% x 70,5%), doença com baixo grau em maior proporção, menor quantidade de sítios de metástase (85,7%, 1 metástase, 14,3% mais que 2 em relação a 79% com 1 foco e 21% mais que 2, respectivamente).

Há uma tendência crescente de reconstrução de pacientes com câncer de mama metastático com baixas taxas de complicações e sem comprometimento de sobrevida. Sendo de importância avaliação adicional quanto à repercussão do impacto da reconstrução mamária na qualidade de vida.

Podendo-se concluir que a reconstrução mamária imediata no estadio IV como uma prática aceitável quando um equilíbrio entre qualidade de vida, riscos oncológicos e custos terapêuticos. A reconstrução imediata pode ser realizada em casos de indicação de mastectomia, quando não ocasionar atraso no tratamento sistêmico, for de desejo da paciente e não aumentar a morbidade cirúrgica. E quando a reconstrução for tardia é necessário termos estabilidade da doença, o não comprometimento do tratamento sistêmico e atentando sempre ao desejo da paciente. E, como fator de grande relevância, que a decisão do tratamento da paciente metastática seja realizado de forma multidisciplinar.

A RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PODE SER REALIZADA EM PACIENTES METASTÁTICAS?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: 100% SIM

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

Opinião Sócios SBM-SP: 89,5% SIM | 10,5% NÃO

Bibliografia:

- Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, Julian TB, Pockaj BA, Lee CA, Razaq W, Sparano JA, Babiera GV, Dy IA, Jain S, Silverman P, Fisher CS, Tevaarwerk AJ, Wagner LI, Sledge GW. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;40(9):978-987. doi: 10.1200/JCO.21.02006. Epub 2022 Jan 7. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1392. PMID: 34995128; PMCID: PMC8937009.
- Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier MA, Mailliez A, Clatot F, Levy C, Ferrero JM, Desmoulins I, Uwer L, Petit T, Jouannaud C, Lacroix-Triki M, Deluche E, Robain M, Courtinard C, Bachelot T, Brain E, Pérol D, Delaloge S. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895695; PMCID: PMC8095121.
- Oliveira, V m. *Diretrizes em Mastologia, 2022*. Sao Paulo, Sociedade Brasileira de Mastologia. 2022.
- Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 20:2828, 2013.
- Durrant CA, Khatib M, Macneill F, James S, Harris P. Mastectomy and reconstruction in stage IV breast cancer: a survey of UK breast and plastic surgeons. *Breast*. 2011 Aug;20(4):373-9. doi: 10.1016/j.breast.2011.02.010. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21376594.
- Weiss A, Chu CK, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Garvey PB, Bedrosian I, Babiera GV. Reconstruction in the Metastatic

PACIENTES COM DOENÇA METASTÁTICA CONTROLADA E AUMENTO APENAS DA LESÃO MAMÁRIA DEVEM SER TRATADAS LOCALMENTE COM CIRURGIA?

Giuliano Tavares Tosello

Instituto do Câncer Oeste Paulista (InCOP); Presidente Prudente - SP

Bruna Salani Mota

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); São Paulo

Marcelo Rocha de Sousa Cruz

Hospital Sírio-Libanês; São Paulo

INTRODUÇÃO

Em recente publicação da Fundação Oncocentro (FOSP) a incidência de câncer de mama de novo metastático variou de 9 a 13% dos diagnósticos de câncer de mama dependendo da faixa etária no estado de São Paulo entre 2010 e 2019. Nos Estados Unidos essa incidência é menor e varia entre 3,5% e 6% dos diagnósticos de câncer de mama.

Embora o câncer de mama metastático seja considerado uma doença incurável e com mau prognóstico, essas mulheres estão vivendo cada vez mais. Uma coorte retrospectiva Koreana com 2.332 mulheres com câncer de mama em estágio IV mostrou que a sobrevida em 3 anos foi de 38,7% entre 1990 e 1999 e passou para 70,1% entre 2010 e 2014. O aumento da sobrevida dessas mulheres pode aumentar a necessidade de cirurgia mamária devido à progressão local da doença.

Nos últimos anos, a cirurgia do tumor primário em mulheres com câncer de mama metastático vem se tornando cada vez mais frequente. Morrogh et al. mostraram aumento significativo no número de cirurgias mamárias em mulheres com câncer de mama metastático entre 2000 e 2005 quando comparado com o período entre 1995 e 2000 nos Estados Unidos, aproximadamente metade das mulheres realizam a cirurgia mamária no cenário metastático. Já a coorte retrospectiva Koreana realizada entre 1990 e 2014 mostrou que 69% das mulheres com câncer de mama em estágio IV foram submetidas a cirurgia para ressecção do tumor mamário.

REVISÃO DA LITERATURA

Muitos estudos clínicos avaliando a efetividade da cirurgia mamária no câncer de mama metastático foram publicados nos últimos 20 anos. Apesar da melhora da sobrevida das mulheres com câncer de mama metastático, a sobrevida em 5 anos não superior a 20% em algumas populações estudadas.

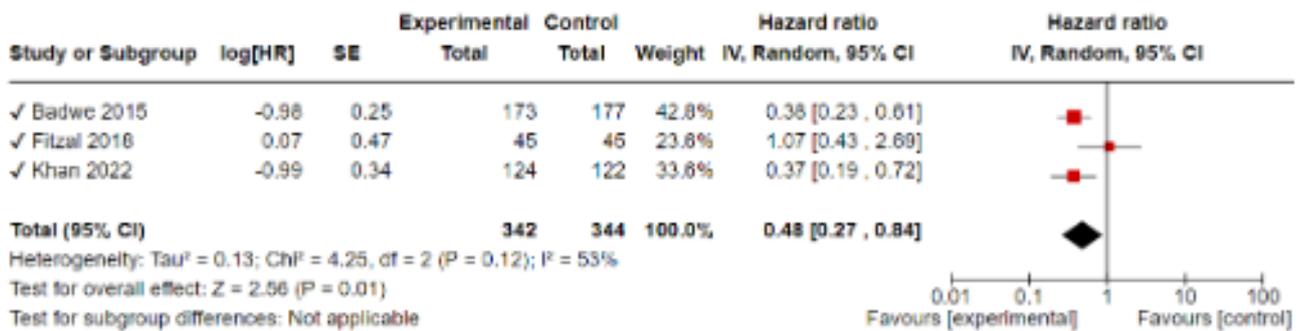
Estudos retrospectivos sugerem que a cirurgia para ressecção do tumor primário pode melhorar a sobrevida global no câncer de mama metastático. Petrelli et al. incluíram 15 estudos retrospectivos em sua metanálise. A cirurgia mamária melhorou a sobrevida das mulheres com a diminuição de risco de morte de 31% (com HR 0,69; $p < 0,0001$). Esses estudos apresentam uma falha metodológica inerente a esse tipo de estudo que é o viés de se-

leção, ou seja, provavelmente os cirurgiões selecionam as mulheres de melhor prognóstico para realizar a cirurgia mamária. Os ensaios clínicos randomizados minimizam esse efeito e são os ideais para esclarecer se a cirurgia mamária é benéfica às mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático.

A cirurgia mamária no câncer de mama de novo metastático tem como possíveis benefícios um melhor controle da doença local e um possível ganho de sobrevida global. Os seus potenciais riscos estão relacionados a toxicidade da intervenção podendo interromper temporariamente a terapia sistêmica e interferir na qualidade de vida dessas mulheres. Recentemente, no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2022), apresentamos a atualização da nossa revisão sistemática incluindo 4 ensaios clínicos randomizados intitulada Breast surgery for metastatic breast cancer.

Nessa metanálise a cirurgia mamária melhorou o controle local da doença diminuindo em 52% o risco de progressão local (HR=0,48; IC 0,27-0,84) (Tosello, SABCS 2022).

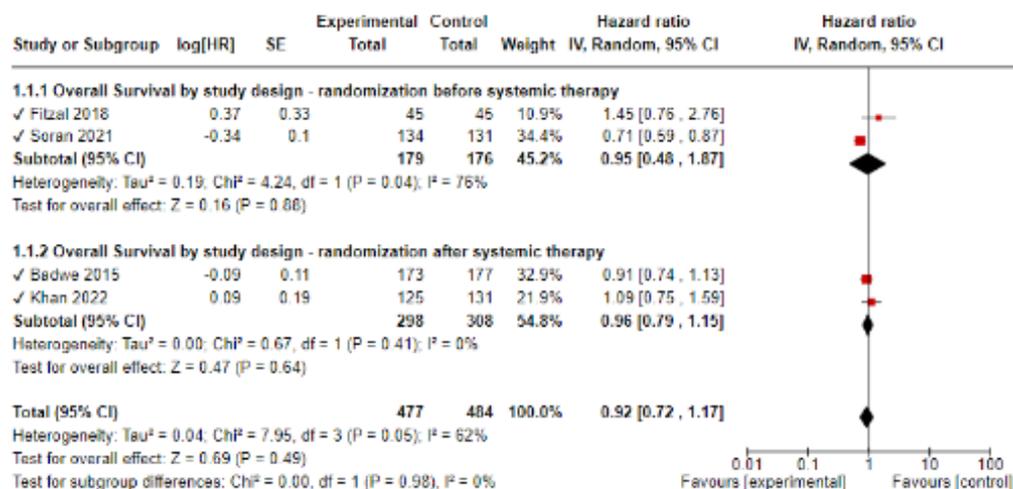
Sobrevida livre de progressão local:



Sabemos que a maioria dos tumores mamários respondem a terapia sistêmica. Esse conhecimento é oriundo dos estudos de neoadjuvância com quimioterapia ou hormonioterapia. Mesmo assim, mulheres com câncer de mama metastático em uso de terapia sistêmica podem ter progressão da doença local. O estudo americano liderado pela Professora Khan submeteu 13% das mulheres randomizadas a não realizarem a cirurgia mamária a mastectomia de resgate e 20% realizaram a cirurgia de resgate e/ou radioterapia local por progressão da doença. No estudo turco (Soran) e no estudo indiano (Badwe), respectivamente, 9% e 10% das mulheres do grupo controle (randomizadas a não realizar cirurgia mamária) foram submetidas à mastectomia de resgate (Badwe e Soran). Um dado interessante publicado pelo Professor Badwe é a porcentagem de mulheres que morreram devido à progressão local da doença. Seis por cento das mulheres que não foram submetidas à cirurgia mamária faleceram da progressão local da doença sendo que no grupo submetido à cirurgia mamária esse número foi de 3%, ou seja, uma redução de risco de morte de 50% (Badwe). Dessa forma, se o único efeito da cirurgia mamária no cenário metastático for a diminuição de mortes por descontrole local da doença precisaremos de uma grande amostra para demonstrar ganho de sobrevida global pois a grande maioria das mortes ocorre por descontrole da doença metastática.

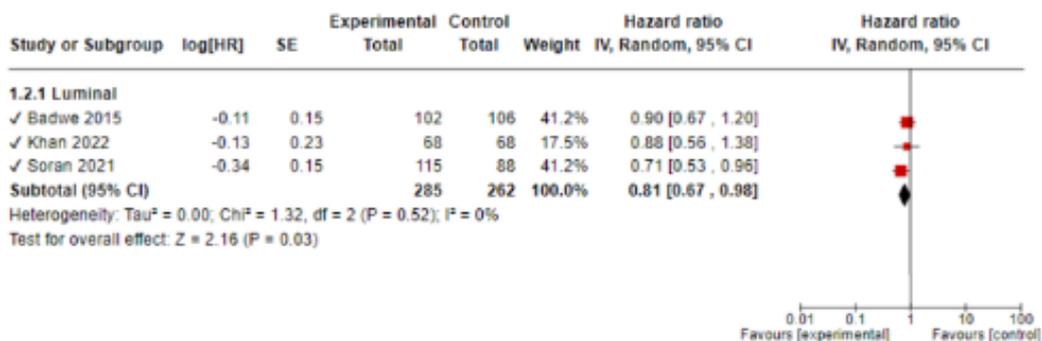
A cirurgia mamária não trouxe ganho de sobrevida global em nossa metanálise com 4 ensaios clínicos randomizados incluindo 477 mulheres submetidas ao tratamento locoregional mais o tratamento sistêmico versus 484 mulheres submetidas a apenas tratamento sistêmico (HR=0,92; IC 0,72-1,17) (Tosello, SABCS 2022). O único ensaio clínico incluído nessa metanálise que demonstrou ganho de sobrevida global com a cirurgia mamária foi o estudo turco com a redução de risco de morte de 29% favorecendo as mulheres submetidas ao tratamento locoregional em seguimento de 10 anos (HR=0,71; IC 0,59-0,87) (Soran).

Sobrevida global:



A análise de subgrupo de sobrevida global considerando apenas tumores luminais mostrou uma redução de risco de morte de 19% das mulheres submetidas à cirurgia mamária (HR=0,81; IC 0,67-0,98) (Tosello, SABCs 2022). As outras análises de subgrupo incluindo tumores HER2 positivos, triplo negativo e considerando apenas metástase óssea não demonstraram ganho de sobrevida as mulheres submetidas ao tratamento locorregional (Tosello SABCs 2022).

Sobrevida global: análise de subgrupo com tumores Luminais



Um ponto importante quando vamos discutir a realização de uma intervenção é a sua toxicidade. O estudo do Professor Soran avaliou a toxicidade da cirurgia mamária através da mortalidade 30 dias após a randomização e encontrou o mesmo risco de morte nos grupos submetidos ou não a cirurgia mamária, ou seja, a cirurgia mamária não aumentou a mortalidade. Estudos retrospectivos também demonstram a baixa mortalidade da cirurgia mamária. El-Tamer e cols, em uma grande base de dados americana (n=3.107), avaliaram a mortalidade 30 dias após a mastectomia e a cirurgia conservadora para tratamento de câncer de mama e encontraram 0,24% e 0% mortes respectivamente. Esse estudo também demonstrou a baixa morbidade da cirurgia mamária, 5,7% das mulheres submetidas à mastectomia e 1,8% das submetidas a cirurgia conservadora tiveram alguma morbidade sendo a mais frequente a infecção do sítio cirúrgico que na maioria das vezes foi tratada ambulatorialmente. Dessa forma, é baixa a probabilidade da cirurgia mamária interromper o tratamento sistêmico por um longo período.

Outra forma de avaliar a toxicidade do tratamento locorregional em mulheres com câncer de mama metastático é através dos questionários de qualidade de vida. Três en-

saos clínicos (Khan, Soran, Fitzal) utilizaram esses questionários e resumidamente os resultados demonstraram que o tratamento locorregional não piorou a qualidade de vida das mulheres com câncer de mama metastático.

CONCLUSÕES:

Pacientes com doença metastática controlada e aumento apenas da lesão mamária devem ser tratadas localmente com cirurgia?

SIM, a cirurgia mamária é eficaz para controle local da doença, tem baixa morbimortalidade, baixo custo e não piora a qualidade de vida das mulheres submetidas a essa intervenção. A maioria das mulheres com câncer de mama metastático e não submetidas a cirurgia mamária tem um bom controle local da doença com a terapia sistêmica. A cirurgia mamária pode trazer ganho de sobrevida global em mulheres com tumores luminais.

PACIENTES COM DOENÇA METASTÁTICA CONTROLADA E AUMENTO APENAS DA LESÃO MAMÁRIA DEVEM SER TRATADAS LOCALMENTE COM CIRURGIA?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

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

Opinião Sócios SBM-SP: **97,4% SIM | 5,3% NÃO**

Bibliografia:

- www.fosp.saude.sp.gov.br
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96
- Yoo TK, Chae BJ, Kim SJ, Lee J, Yoon TI, Lee SJ, Park HY, Park HK, Eom YH, Kim HS, Kim CJ, Shin MS, You SH, Song BJ. Identifying long-term survivors among metastatic breast cancer patients undergoing primary tumor surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):109-118
- Morrogh M, Park A, Norton L, King TA. Changing indications for surgery in patients with stage IV breast cancer. *Cancer.* 2008;112(7):1445-54
- Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y. Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(1):69-79
- surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 3): S6-22
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: An updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012;29(5):3282-90
- Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G et al. Impact of breast surgery in primary metastasized Breast Cancer (Outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 positive trial) *Ann Surg.* 2018
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV Breast Cancer at presentation: Protocol MF07-01 *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25, 3141-9
- Khan S, Zhao, F, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108) *Journal of Clinical Oncology* 2022
- Tosello G, Torloni MR, Salani B, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018