

# Manual de Oncologia SPO

Abordagem e tratamento  
do cancro da mama



# **MANUAL DE ONCOLOGIA SPO**

**Abordagem e tratamento  
do cancro da mama**

**Título:**  
Manual de Oncologia SPO  
Abordagem e tratamento do cancro da mama

**Propriedade:**  
Sociedade Portuguesa de Oncologia

**Email:**  
info@sponcologia.pt

**Coordenador Científico:**  
Isabel Fernandes  
Paulo Cortes

**Editor:**  
edit.on.lab.,lda.

**Paginação:**  
edit.on.lab – Carla Chá Chá

**Edição:**  
1ª Edição – Dez 2020

**Tiragem:**  
500 exemplares

Depósito Legal nº 477761/20

# ÍNDICE

1. Dados.....	11
2. Etiologia do carcinoma da mama.....	21
3. Biologia do carcinoma de mama.....	39
4. Estudos genómicos - a sua contribuição na decisão terapêutica do cancro da mama precoce .....	67
5. Diagnóstico .....	81
6. Estadiamento .....	93
7. Tratamento cirúrgico do carcinoma da mama.....	107
8. Papel da radioterapia no carcinoma da mama.....	127
9. Tratamento sistémico da doença precoce	
9.1. Terapêutica neoadjuvante: Her2 positivo.....	153
9.2. Terapêutica neoadjuvante: recetores hormonais positivos.....	171
9.3. Terapêutica neoadjuvante: triplo negativo.....	176
9.4. Terapêutica adjuvante: HER2 positivo .....	184
9.5. Terapêutica adjuvante: recetores hormonais positivos.....	198
9.6. Terapêutica adjuvante: triplo negativo .....	207
10. Tratamento sistémico da doença avançada	
10.1. Her2 positivo .....	211
10.2. Recetores hormonais positivos.....	222
10.3. Triplo negativo .....	232
11. Terapêuticas dirigidas ao osso .....	241
12. Doença oligometastática no carcinoma da mama.....	255
13. Metástases cerebrais no carcinoma da mama.....	273
14. C arcinoma da mama no homem .....	287
Siglas - acrónimos .....	293



# PREFÁCIO

A incidência e a prevalência do cancro da mama têm, progressivamente, vindo a aumentar em Portugal. Por outro lado, o diagnóstico e o tratamento do cancro da mama estão em constante evolução e registaram um progresso notável ao longo dos últimos anos. Nesta sequência, impõe-se assimilar e integrar os avanços do conhecimento nas áreas da biologia tumoral e molecular com as novas abordagens terapêuticas, as quais permitem aumentos de sobrevivência e de qualidade de vida. Assim, a abordagem multidisciplinar com perfeita integração dos vários elementos das equipas é, neste contexto, crucial.

A primeira edição do Manual de Oncologia SPO é dedicada à abordagem e tratamento do cancro da mama e pretende apresentar, de forma prática e concisa, os aspetos fundamentais do cancro da mama, desde a sua etiologia e biologia, passando pelo diagnóstico e estadiamento e pelas várias modalidades de tratamento em doença precoce e avançada. Algumas áreas do conhecimento, tais como o cancro da mama no homem, da metastização cerebral e da doença oligometastática, pelas suas particularidades e avanços recentes, são abordadas em capítulos específicos.

O manual é direcionado a médicos e estudantes nos diversos níveis de formação, tanto nas especialidades de oncologia, radioncologia e cirurgia, como na medicina interna em geral.

Agradecemos a todos os autores que contribuíram para este manual permitindo uma visão e abordagem multidisciplinar do cancro da mama.

**Paulo Cortes**

Coordenador do Centro de Oncologia Lusíadas Lisboa



# ÍNDICE DE AUTORES

## **Coordenadores Científicos do Projecto**

ISABEL FERNANDES (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

PAULO CORTES (Hospital dos Lusíadas, Lisboa)

## **Autores**

ANA AFONSO (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ANA FERREIRA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ANA MARTINS (Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar  
de Lisboa Ocidental)

ANA RITA LOPES (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ANDRÉ LARANJA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ANDREIA CRUZ (Instituto Português de Oncologia do Porto)

BÁRBARA CASTRO (Instituto Português de Oncologia do Porto)

CATARINA ABREU (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

CLÁUDIA VIEIRA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

DANIELA MACEDO (Hospital dos Lusíadas, Lisboa)

FAUSTO SOUSA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

FILIPA FERREIRA PEREIRA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

HELENA LUNA PAIS (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

HELENA PEREIRA (Instituto Português de Oncologia do Porto)

HUGO NUNES (Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil  
de Lisboa)

ISABEL AZEVEDO (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ISABEL BRAVO (Instituto Português de Oncologia do Porto)

ISABEL PAZOS (Instituto Português de Oncologia de Coimbra)

ISABEL RODRIGUES (Instituto Português de Oncologia do Porto)

JOANA BÁRTOLO (Instituto Português de Oncologia Francisco  
Gentil de Lisboa)

JOANA MOURATO RIBEIRO (Unidade de Mama, Centro Clínico  
Champalimaud, Lisboa)

LEONOR ABREU RIBEIRO (Hospital de Santa Maria, Centro  
Hospitalar Universitário de Lisboa Norte)

**LUIS COSTA** (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

**MARGARIDA BRITO** (Instituto Português de Oncologia Francisco  
Gentil de Lisboa)

**MARIA RITA DIONÍSIO** (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

**MÁRIO FONTES E SOUSA** (Hospital São Francisco Xavier, Centro  
Hospitalar de Lisboa Ocidental - Hospital CUF Tejo)

**MARTA MESQUITA PINTO** (Hospital São Francisco Xavier, Centro  
Hospitalar de Lisboa Ocidental)

**MARTA VAZ BATISTA** (Hospital Professor Doutor Fernando  
Fonseca, Amadora)

**MIGUEL ESPERANÇA** (Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar  
Universitário de Lisboa Norte)

**NOÉMIA AFONSO** (Centro Hospitalar Universitário do Porto)

**PATRÍCIA MIGUEL SEMEDO** (Hospital de Santa Maria, Centro  
Hospitalar Universitário de Lisboa Norte)

**RUI SERRA ALVES** (Instituto Português de Oncologia Francisco  
Gentil de Lisboa)

**SARA COELHO** (Instituto Português de Oncologia do Porto)

**SÉRGIO XAVIER AZEVEDO** (Centro Hospitalar Universitário  
do Porto)

**SOFIA BRAGA** (Hospital CUF Descobertas, Lisboa)

**TIAGO RAMOS** (Instituto Português de Oncologia do Porto)

# 1

---

## DADOS EPIDEMIOLOGICOS

*Catarina Abreu*

### **Incidência**

A incidência e mortalidade por cancro estão a aumentar em todo o mundo, com vários fatores a contribuir para esta modificação. O envelhecimento da população, aumento populacional e modificação da prevalência e distribuição de alguns fatores de risco são alguns dos fatores responsáveis. Por outro lado, a morte por doenças cardiovasculares tem vindo a decrescer.<sup>1</sup>

Segundo dados da GLOBOCAN (2018) são estimados 18.1 milhões de novos casos de cancro no mundo e 9.6 milhões de mortes por cancro.<sup>1</sup> O cancro do pulmão é o cancro mais diagnosticado (11.6% do total de casos), seguido de perto pelo cancro da mama feminino (11.6%), cancro da próstata (7.1%), e cancro colorrectal (6.1%) em quarto.<sup>1</sup>

O cancro do pulmão é também a principal causa de morte por cancro (18.4%).<sup>1</sup>

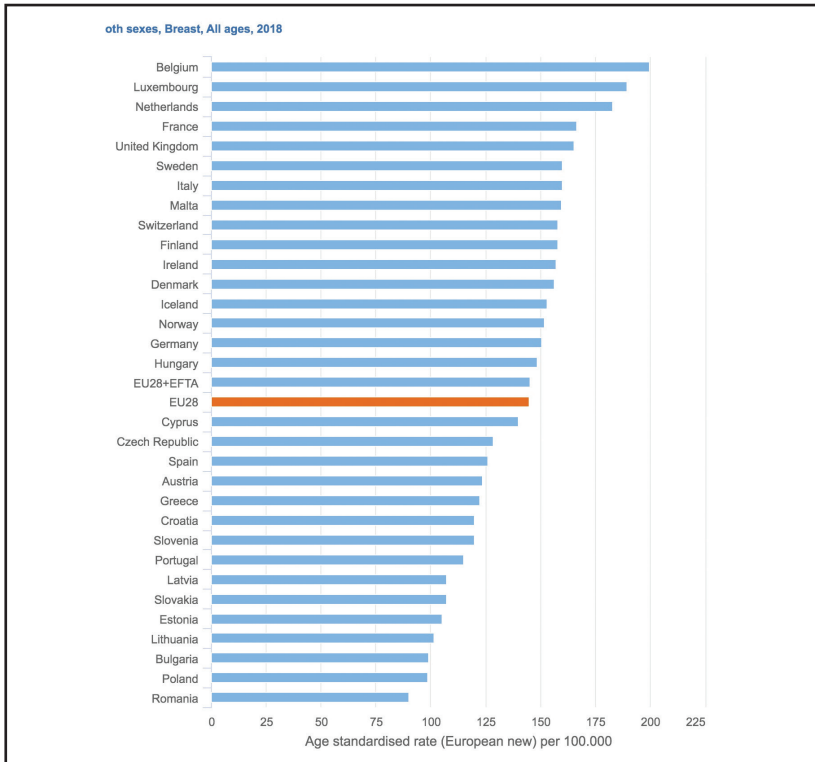
Considerando apenas as mulheres, o cancro da mama é o mais diagnosticado (seguido pelo cancro colorectal e pulmão) e a principal causa de morte por cancro (seguido pelo cancro do pulmão e colorectal).<sup>1,2</sup> Representa cerca de 30% de total de casos de cancro na mulher.<sup>3</sup> Considera-se que a probabilidade de uma mulher ter cancro ao longo da vida é de 1 em 8 e a probabilidade de falecer por esta causa é de 1 em 33.<sup>3</sup>

Considerando o ano de 2018, houve em todo o mundo cerca de 2.1 milhões de cancros da mama femininos diagnosticados e cerca de 630.000 mortes por cancro da mama.<sup>4</sup>

Entre os vários países do mundo existem diferenças significativas quanto à incidência e mortalidade por cancro da mama, relacionadas com o desenvolvimento económico e estilos de vida.<sup>1</sup> A incidência é mais elevada nas regiões da Europa ocidental, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte e menor na África e Ásia.<sup>5</sup> Há ainda diferenças étnicas (é menos frequente em mulheres asiáticas e hispânicas).<sup>5</sup> As diferenças na incidência de cancro da mama nos países desenvolvidos e em desenvolvimento pode estar relacionada com fatores como a idade na altura do nascimento do primeiro filho, número de filhos, período de amamentação e alterações nos hábitos alimentares.<sup>2</sup> A dieta ocidentalizada, obesidade e consumo de álcool também são fatores de risco conhecidos, que contribuem para o aumento da incidência de cancro da mama.<sup>4</sup>

Na Europa, e no ano de 2018, o número de novos casos de cancro da mama foi de 404.920, com uma incidência anual estimada de 144.9/100.000 e mortalidade de 32.9/100.000 (figura 1).<sup>4</sup>

Existe um gradiente acentuado na incidência de cancro da mama relacionado com a idade, sendo que apenas um quarto dos cancros da mama ocorrem antes dos 50 anos, e menos de 5% antes dos 35 anos.<sup>4</sup> Na Europa, a incidência de cancro da mama tem vindo a aumentar nas mulheres jovens (< 45 anos).<sup>5</sup>



**Figura 1:** Incidência nos países Europeus.

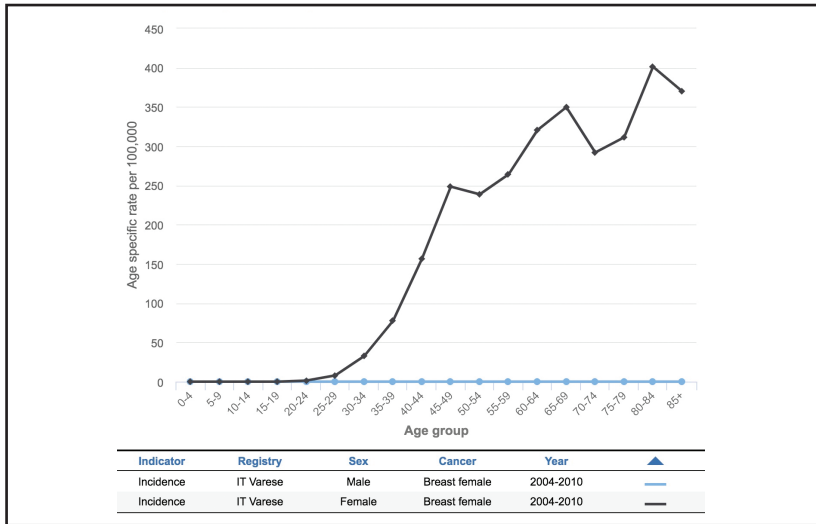
Fonte: ECIS—European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu><sup>6</sup>

O cancro da mama no homem é raro, contribuindo para cerca de 1% dos casos.<sup>4</sup>

A prevalência de cancro da mama aos 5 anos, em 2012, foi de cerca de 1.814.572 casos na Europa e 6.875.099 no mundo.<sup>4</sup> A prevalência está a aumentar, motivada pelo aumento da incidência por um lado, e, por outro, pela melhoria no tratamento.<sup>4</sup>

## Mortalidade

A mortalidade por cancro da mama tem vindo também a reduzir. Os principais motivos são a melhoria no tratamento e a deteção mais precoce.<sup>4</sup> Um estudo revelou diferenças importantes na sobrevivência em mulhe-



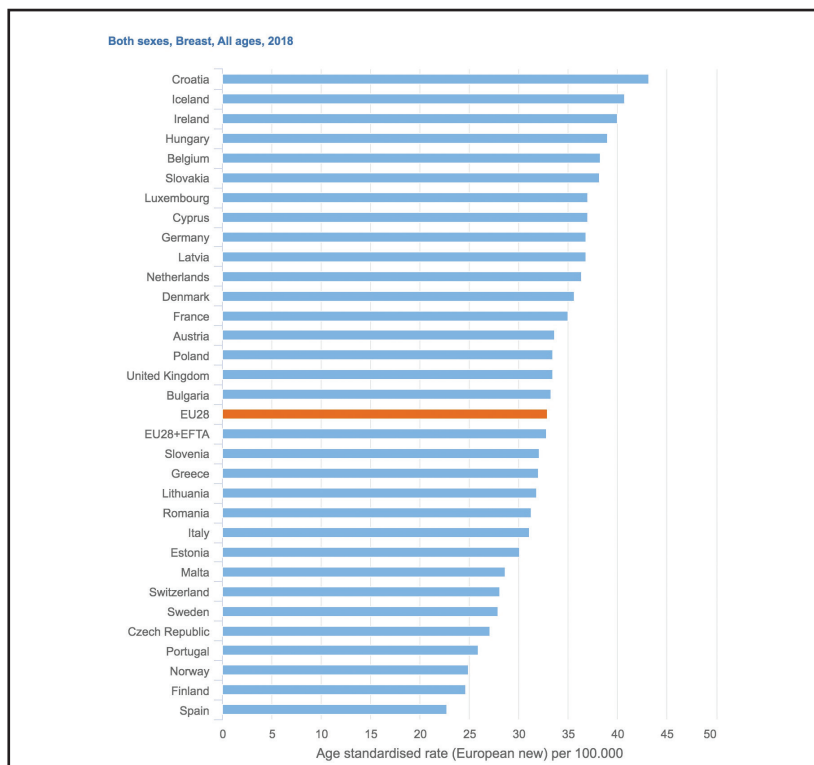
**Figura 2:** Incidência de cancro da mama e relação com idade.

Fonte: ECIS—European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu><sup>6</sup>

res que iniciam tratamento precocemente (pela deteção precoce através do rastreio com mamografia), com uma redução de risco de mortalidade por cancro da mama aos 10 anos de 60%.<sup>7</sup> É ainda a causa mais frequente de cancro em mulheres, sendo responsável por cerca de 450 000 mortes no mundo e 139 000 na Europa.<sup>5</sup> Contudo, a sobrevivência por cancro da mama varia em todo o mundo, desde 80% na América do Norte, Suécia e Japão; 60% nos países considerados *middle-income* e abaixo dos 40% nos com *low-income*. Estas disparidades podem estar relacionadas com a falta de programas de deteção precoce, resultando num elevado número de mulheres com doença em estadio avançado à apresentação, assim como a falta de recursos para diagnóstico e tratamento.<sup>2</sup>

## Evolução

Na segunda metade do século XX a incidência de cancro da mama aumentou progressivamente na maioria das regiões do mundo, com maiores aumentos nos países com menor incidência. Este aumento deve-se em parte à implementação do rastreio com mamografia e do envelhecimento da população.<sup>4</sup>



**Figura 3:** Mortalidade por cancro da mama por país Europeu.

Fonte: ECIS—European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (25 March 2019, date last accessed)<sup>6</sup>

Em mulheres pós-menopáusicas, houve um abrandamento nesta curva no início do século XXI, associada à redução da utilização da terapêutica hormonal de substituição em alguns países, e noutros associado a uma saturação da cobertura dos rastreios.<sup>5</sup> Posteriormente, a tendência de aumento progressivo tem-se mantido.

A deteção precoce de forma a melhorar o desfecho desta doença permanece como um ponto-chave no tratamento deste tipo de cancro.<sup>2</sup> A mamografia é o exame de rastreio que deve ser utilizado, sendo um exame custo-efetivo e acessível.<sup>2,8</sup> Atualmente, a recomendação para rastreio de cancro da mama em Portugal pela Direção Geral de Saúde consiste na realização de mamografia de 2 em 2 anos entre os 50 e 69 anos (grau de recomendação I). A partir dos 69 anos deverá ser a cada 2-3 anos (grau de recomendação I).<sup>8</sup>

## Fatores de risco

Vários fatores de risco podem estar associados a este tipo de cancro, contudo na maioria dos casos não é possível determinar um fator de risco especificamente relacionado.<sup>2</sup>

Os fatores de risco mais importantes incluem: género feminino, aumento da idade, história familiar, predisposição genética, exposição a estrogénios (menarca precoce, menopausa tardia, terapêutica hormonal de substituição), radiação ionizante, baixo número de filhos, idade avançada no nascimento do primeiro filho, elevada densidade mamária ou história de hiperplasia atípica. A dieta ocidentalizada, obesidade, consumo de álcool e tabagismo também são fatores de risco que contribuem para o aumento da incidência de cancro da mama.<sup>4,9</sup>

O cancro da mama tem um importante componente hereditário, pelo que a história familiar é um fator de risco importante, com um aumento de risco 2 a 3 vezes.<sup>2</sup> Os fatores mais relevantes são os casos de familiares em primeiro grau, número de familiares envolvidos, e a idade na altura do diagnóstico. Mutações de genes com elevada penetrância, como o BRCA1 e 2, estão associados a maior risco de cancro da mama.<sup>5</sup>

O ambiente hormonal também tem um papel importante. Os fatores reprodutivos relacionados com maior exposição a estrogénios, como a menarca precoce, menopausa tardia ou idade mais avançada na primeira gravidez, estão associados a um aumento de risco de cancro da mama.<sup>2,5</sup> A amamentação parece ser um fator protetor.<sup>2</sup> A terapêutica hormonal de substituição aumenta o risco de cancro da mama durante o seu uso, contudo este risco diminui após a sua cessação. A duração desta terapêutica também é importante, sendo que períodos superiores a 5 anos aumentam este risco.<sup>5</sup>

Certas lesões benignas também estão associadas ao aumento do risco como o carcinoma lobular *in situ*. Por outro lado, a densidade mamária na mamografia é outro fator importante para o risco de desenvolver cancro da mama.<sup>5</sup>

O excesso de peso e a obesidade resultam de uma combinação de estilos de vida pouco saudáveis, como o consumo de alimentos hipercalóricos e sedentarismo, que atuam de forma sinérgica e que se têm vindo a tornar cada vez mais frequentes nos países ocidentalizados. A obesidade, aumento da gordura abdominal e aumento de peso estão associadas a um aumento de risco de cancro da mama após a menopausa. Contudo, a obesidade não parece estar associada a um aumento de risco nas mulheres pre-menopáusicas.<sup>5</sup> A meta-análise realizada no contexto do projeto CUP (Continuous Update Project Expert Report 2018), da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) incluiu vários estudos avaliados por peritos e revelou que por cada aumento de IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>, o risco de cancro aumenta. Para tumores da mama (pós-menopausa) este risco aumentou 12% (RR 1.12 [95% CI 1.09–1.15]; n = 80,404, 56 estudos), sendo maior no subtipo com recetores de estrogénio e progesterona positivos.<sup>10</sup>

O sedentarismo também parece ser um fator relevante no aumento de risco de cancro da mama, sendo que uma atividade física moderada leva a um efeito protetor.<sup>5</sup> A quantidade de atividade física significativa e necessária para se obter um benefício em saúde é definida pela World Health Organization (WHO) como, pelo menos, 150 minutos de exercício físico moderado/intenso (por exemplo andar depressa, andar de bicicleta, jardinagem, natação, dança) ou, pelo menos, 75 minutos de exercício físico vigoroso (por exemplo corrida, natação rápida, ciclismo, desportos de equipa) por semana.<sup>11</sup> Quanto à relação com a prevenção primária de cancro, parece que quanto maior a atividade física, maior o benefício. Há evidência suficiente a relacionar a atividade física regular e a redução de risco de cancro do cólon, mama (pós-menopausa) e endométrio.<sup>10</sup> Verificou-se uma associação entre a atividade física e o risco de cancro da mama nas doentes pós-menopáusicas, com uma redução de risco na ordem dos 13% (RR 0.87 [95% CI 0.79– 0.96]; n = 11,798, 8 estudos).

No geral, uma dieta saudável é aquela que dá preferência a vegetais, frutas, leguminosas, cereais integrais, peixe e carnes brancas; caracteriza-se, ainda, por ter alimentos pouco calóricos, com poucas gorduras e açúcares; baixo consumo de bebidas açucaradas, carnes vermelhas e carnes processadas.<sup>10</sup>

Há forte evidência científica de que o álcool atua como um carcinogéneo e que desta forma aumenta o risco de cancro. O risco está associado ao padrão de consumo: quanto maior a ingestão, maior o risco. O álcool é uma bebida calórica, pelo que o seu consumo excessivo pode levar a excesso de peso, com os riscos já referidos. Está também associado à quantidade de álcool por bebida e não ao tipo de bebida.<sup>12</sup> A evidência também é robusta no caso de aumento do risco de cancro da mama nas mulheres na pré e pós-menopausa, sendo que o risco aumenta com a quantidade de álcool consumido. O aumento do risco varia entre 1.23 x (consumo moderado) e 1.6x (consumo acentuado).<sup>5,13</sup>

O tabagismo é outro fator de risco. O tabaco é a principal causa evitável de cancro. Está associado a aproximadamente 30% das mortes por cancro nos EUA, por ano e é um carcinogéneo amplamente estudado e conhecido. Mais de 14 tipos de cancro estão associados ao tabagismo, o principal dos quais é o cancro do pulmão, em que cerca de 85% dos casos são atribuíveis ao tabaco. Especificamente para o risco de cancro da mama, o tabagismo antes de uma primeira gravidez de termo é particularmente prejudicial.<sup>14</sup>

A radiação ionizante pode induzir o desenvolvimento de cancro da mama, principalmente se durante a infância e adolescência.<sup>5</sup>

## **Prevenção**

A promoção de estilos de vida saudáveis é importante para a prevenção da incidência de cancro, ou prevenção primária, ao mesmo tempo que melhora a qualidade de vida e previne outras patologias. É importante na prevenção, mas também após o diagnóstico de cancro, uma vez que ajuda a ultrapassar os efeitos secundários do tratamento e pode melhorar o prognóstico da doença, nomeadamente na redução do risco de recidiva.<sup>15</sup>

As atitudes que compreendem um estilo de vida saudável podem abranger medidas de promoção de saúde (como praticar uma alimentação equilibrada, atividade física e ter um peso controlado) ou medidas de

evicção de determinados fatores de risco, como o tabaco ou o álcool.<sup>10</sup> Por outro lado, o risco de cancro pode estar associado a fatores modificáveis e fatores não modificáveis. Os modificáveis são aqueles que podem ser alterados pelo nosso estilo de vida (peso corporal, atividade física, consumo de álcool, hábitos tabágicos e hábitos alimentares). Os não modificáveis, são os que são independentes das nossas escolhas e atitudes. Os fatores modificáveis podem ser responsáveis por cerca de 20 a 40% de novos diagnósticos de cancro, pelo que estes novos casos poderiam ser evitados através da modificação dos estilos de vida, o que torna este tema muito relevante e cada vez mais estudado.<sup>16</sup>

## **Conclusão**

Desta forma, o cancro da mama é uma patologia cada vez mais frequente, com cada vez maior relevância pela sua prevalência e por afetar mulheres de vários grupos etários.

Por conseguinte, torna-se cada vez mais importante a promoção e estilos de vida saudáveis, associados a estratégias de redução e risco. O rastreio mantém-se um ponto fulcral na deteção precoce. O tratamento precoce e desenvolvimento de novos tratamentos deve ser também outro foco na abordagem, para melhoria da sobrevivência destas doentes.

## Referências / Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. :394-424. doi:10.3322/caac.21492 (2018).
2. WHO. <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. Accessed December 3, (2019).
3. RON. <https://ron.min-saude.pt/pt/tumor/top5/mama/epidemiologia/>. Accessed December 3, (2019).
4. Article S. Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. 1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173 (2019;June).
5. Cardoso F, Kataja V, Tjan-heijnen V. Breast Cancer - Essentials for Clinicians. ESMO Press. Lugano, Switzerland: European Society for Medical Oncology; (2019).
6. ECIS—European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>. Accessed December 3, (2019).
7. Tabár L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL. The Incidence of Fatal Breast Cancer Measures the Increased Effectiveness of Therapy in Women Participating in Mammography Screening. 515-523. doi:10.1002/cncr.31840 (2019).
8. Moura FH, George HM. Norma da Direção Geral de Saúde.:1-17. (2015)
9. Agnese D, Burns J, Giordano SH. Breast Cancer. (2019).
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. Contin Updat Proj Expert Rep 2018:50. doi:10.1007/s12082-007-0105-4 (2018).
11. World Health Organization - Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.
12. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Body fatness and weight gain and the risk of cancer:142. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Body-fatness-and-weight-gain.pdf>.(2018).
13. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer;112(3):580-593. doi:10.1038/bjc.2014.579 (2015).
14. Kushi LH, Doyle C. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention. CA Cancer J Clin;62(1):30-67. doi:10.3322/caac.20140 (2012).
15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Vol 3.; doi:10.1016/j.scienta.2014.02.005 (2018).
16. World Health Organization – Cancer Prevention.

# 2

---

## ETIOLOGIA DO CARCINOMA DA MAMA

*Marta Vaz Batista – Sofia Braga*

### **Introdução**

O carcinoma da mama é uma doença muito prevalente, heterogénea e multifatorial. O processo de causalidade do carcinoma da mama é extremamente complexo. Embora haja mutações germinativas para as quais o risco de carcinoma da mama está bem definido, na maioria dos doentes não se encontra um perfil de risco claramente identificável.<sup>1,2</sup> Só 5 a 10% dos casos de carcinoma da mama se devem a mutações hereditárias em genes de alta penetrância.<sup>3</sup> O risco de desenvolvimento de carcinoma da mama surge associado à idade, história pessoal e familiar, fatores reprodutivos e hormonais, terapêutica hormonal de substituição, obesidade (no caso do carcinoma da mama na pós menopausa), consumo de álcool, inatividade física e exposição a radiações.<sup>4,6</sup> Neste capítulo discutem-se alguns pontos relevantes para este processo etiológico complexo, mas a resposta mais imediata que damos todos os dias

na consulta aos nossos doentes, é que não sabemos porque é que elas têm cancro de mama.

Dividamos entre causas biológicas, comportamentais, sociais e físicas:

## **Causas Biológicas**

### **Idade**

O risco de cancro de mama aumenta com a idade. De acordo com dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), entre 2010 e 2014 a mediana de idade ao diagnóstico foi de 62 anos.<sup>7</sup>

### **Género**

O cancro da mama é cem vezes mais frequente no sexo feminino.<sup>8</sup> No homem, o cancro da mama tem maior probabilidade de ser diagnosticado em estadio avançado, pela sua raridade.<sup>9</sup>

### **Idade da Menarca e Menopausa**

A idade da menarca e da menopausa são usadas para calcular os anos reprodutivos da mulher. Durante este período, os ovários produzem hormonas esteróides que influenciam o desenvolvimento e função da mama. Tanto a menarca precoce como a menopausa tardia têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolver carcinoma da mama. O *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* publicou uma meta-análise de 117 estudos (35 coortes e 56 caso-controlo), incluindo dados de 118 964 mulheres com carcinoma da mama, que mostrou que o risco aumenta 5% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 4.4–5.7%) para cada ano em que a menarca é mais precoce e 2.9% (IC 95% 2.5% a 3.2%) para cada ano em que a menopausa é mais tardia. Também se demonstrou que o risco de carcinoma da mama é 43% (IC 95% 33-52%) superior em mulheres entre os 45 e os 54 que são pré-menopausicas comparativamente com mulheres da mesma idade em pós-menopausa.<sup>10</sup>

Um longo período de exposição a altas concentrações de estrogénios endógenos aumenta o risco de carcinoma da mama em mulheres pré e pós-menopausa. Os mecanismos de carcinogénese associada ao estro-

gênio têm sido mais implicados na gênese de carcinomas hormono-dependentes. Por outro lado, a gênese dos tumores hormono-independentes poderá ser independente da concentração de estrogênio.<sup>11,12</sup> Neste contexto, uma menarca tardia reduz mais o risco de tumores hormono-dependentes que de hormono-independentes. Um estudo de caso-controlado comprovou que as mulheres com menarca mais precoce (<12 anos) tinham maior risco de vir a desenvolver carcinomas hormono-dependentes comparativamente com mulheres com menarca após os 15 anos de idade. A associação com tumores hormono-independentes foi menos clara.<sup>13,14</sup>

### **Patologia mamária benigna e densidade mamária**

A presença de hiperplasia atípica aumenta o risco de desenvolvimento de cancro de mama em 4 a 5 vezes, comparativamente ao risco de mulheres sem alterações proliferativas da mama. Mulheres com quistos palpáveis, fibroadenomas complexos, papilomas ductais, adenose esclerosante e hiperplasia epitelial têm um risco ligeiramente aumentado de cancro da mama (1,5 a 3 vezes).<sup>15</sup> Uma maior densidade mamária é também um dos fatores de risco mais fortes e prevalentes para cancro da mama. Esta associação foi confirmada numa meta-análise, que também refutou a hipótese desta associação se dever a um viés devido ao facto da maior densidade do estroma dificultar a visualização de uma lesão neoformativa ou de que esta associação apenas esteja presente numa determinada faixa etária.<sup>16</sup>

### **História Pessoal de Cancro da Mama**

A presença de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) ou de cancro da mama invasivo aumenta o risco de desenvolvimento de cancro da mama invasivo na mama contralateral. Dados do SEER, que incluíram mais de 340.000 mulheres, apontam para uma incidência de 4% de cancro da mama colateral, durante um período de *follow-up* mediano de 7,5 anos.<sup>17</sup>

### **História Familiar de Cancro da Mama**

O risco de cancro da mama relaciona-se com o número de familiares em primeiro grau afetados e com a sua idade ao diagnóstico. Numa análise que envolveu mais de 50.000 mulheres, o risco de desenvolvimento de cancro da mama quase duplicou perante um familiar de primeiro grau

afetado e triplicou se 2 familiares de primeiro grau tivessem sido diagnosticados com cancro da mama. Se o diagnóstico do familiar tivesse sido feito antes dos 30 anos, o risco aumentava 3 vezes, sendo que diagnósticos após os 60 anos apenas aumentavam o risco 1,5 vezes.<sup>18</sup>

### **Causas Genéticas**

Só 5 a 10% dos casos de carcinoma da mama se devem a mutações hereditárias em genes de alta penetrância.<sup>3</sup> Atualmente, os genes associados a risco elevado de síndrome hereditário de cancro de mama e/ou ovário incluem BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH11, MSH1, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM e PALB2. Existem ainda outros genes, associados a risco intermédio de desenvolver cancro de mama e/ou ovário. A identificação de doentes portadores de alteração genética em genes associados a um síndrome de suscetibilidade para cancro da mama e/ou ovário é relevante, uma vez que poderá conduzir a diferentes decisões clínicas (cirúrgicas e/ou farmacológicas). Permite, também, acionar protocolo de vigilância e prevenção oncológica (prevenção secundária ou primária para um outro tumor). A identificação de familiares em risco (com ou sem identificação de alteração genética em gene de suscetibilidade) permite, também, adequar a vigilância e prevenção oncológicas. O estudo genético de familiares saudáveis em risco de síndrome de cancro hereditário deve ser realizado mediante aconselhamento genético.

A prevalência de variantes patogénicas BRCA 1 e 2 varia de acordo com vários fatores, entre os quais a etnia. É mais frequente em Judeus Ashkenazi.<sup>19</sup> Existem mutações fundadoras em várias populações. Em Portugal, foi descrita uma mutação fundadora no gene BRCA2 (BRCA2 c. 156\_157insAlu), que também deve ser pesquisada em caso de suspeita de síndrome hereditário de cancro de mama e/ou ovário.<sup>20</sup> Num estudo de coorte com doentes portadores de mutação BRCA 1 ou 2 foi encontrado um risco cumulativo até à idade de 80 anos de desenvolvimento de cancro de mama de 72% para BRCA1 e 69% para BRCA2.<sup>21</sup>

Para além de BRCA1 e 2, existem outros genes de alta penetrância, associados ao risco de desenvolvimento de cancro de mama. Portadores de mutação TP53 têm um risco muito elevado de desenvolvimento

de tumores, entre os quais cancro da mama, sendo mais frequentes em mulheres na pré-menopausa.<sup>22</sup> Mutações patogénicas do gene PTEN também aumentam o risco de desenvolvimento de cancro de mama, entre outros tumores, como endométrio e tiróide.<sup>23</sup> Mutações do gene STK11, responsáveis pelo Síndrome de Peutz-Jeghers, são também responsáveis por aumento do risco de tumores nestes doentes, em particular tumores do trato gastrointestinal e tumores da mama.<sup>24</sup>

O síndrome de cancro gástrico difuso hereditário, para além de se associar a suscetibilidade para este tumor, aumenta também o risco de desenvolvimento de cancro de mama, do subtipo lobular. O risco cumulativo ao longo da vida de desenvolver este subtipo de neoplasia da mama é de cerca de 50 a 60%.<sup>25</sup>

Doentes com síndrome de Lynch, associado a variantes patogénicas dos genes de mismatch repair (MMR) – MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2 – do gene EPCAM (epitelial cell adhesion molecule gene), têm risco aumentado de cancro do colon, endométrio, ovários e estômago. Alguns estudos apontam, também, para um aumento de risco de cancro de mama no sexo feminino.<sup>26</sup>

Variantes patogénicas do gene PALB2 também aumentam o risco de cancro de mama. Este gene codifica uma proteína que interage com BRCA2.<sup>27</sup>

### **Níveis de Hormonas Esteróides**

Estudos prospetivos demonstraram consistentemente que valores superiores de estrogénios endógenos e de androgénios e valores mais baixos de globulinas ligantes a hormonas sexuais se associam com aumento do risco de cancro de mama no pós-menopausa.<sup>28</sup>

### **Altura**

Uma meta-análise de 159 estudos prospetivos de coorte, englobando mais de 500.000 mulheres, encontrou, nos ensaios prospetivos que englobou, um risco relativo de 1,17 (IC 95% 1,15-1,19) por cada aumento de 10 cm de altura. A associação foi encontrada no pré e pós menopausa, mas apenas para tumores com recetores hormonais positivos.<sup>29</sup>

### **Obesidade**

A obesidade é definida por um Índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ . No pós-menopausa, e de acordo com uma meta-análise que englobou mais de 1000 estudos epidemiológicos, o risco relativo foi de 1,1 por cada aumento de 5 unidades de IMC.<sup>30</sup> A associação entre um maior IMC e o aumento do risco de cancro de mama poderá dever-se a níveis maiores de estrogénio, provenientes da conversão periférica de precursores de estrogénios, presentes no tecido adiposo.<sup>31</sup> No pré-menopausa, um aumento do IMC parece associar-se a menor risco de cancro da mama.<sup>32</sup>

### **Exposição a Vitamina D**

Num estudo de *follow-up* de um inquérito epidemiológico do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que correlacionou a exposição a vitamina D com o risco de cancro da mama, houve maior redução de risco para mulheres que viviam em regiões com maior radiação solar, não havendo redução do risco em mulheres que viviam em regiões com menos radiação solar. Este estudo suporta a hipótese de que a exposição a luz solar e o consumo dietético de vitamina D possam reduzir o risco de cancro da mama.<sup>33</sup>

### **Resistência à insulina**

Uma análise que englobou 17 estudos prospetivos sugere que o *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1) se associa com o risco de cancro de mama, tanto em mulheres pré como pós-menopausa.<sup>34</sup> Também níveis mais elevados de insulina endógena se associam a um aumento de risco de cancro de mama em mulheres pós-menopausicas não diabéticas que não tomaram terapêutica de substituição hormonal.<sup>35</sup>

### **Microbioma**

Apesar de nem todos os estudos comprovarem a associação entre a presença de vírus no microbioma mamário e o desenvolvimento de cancro da mama, esta associação tem sido proposta. Inclusivamente, um ensaio encontrou cerca de 32% de associação entre infeções por vírus de Epstein-Barr (EBV) e por Herpesvírus humano 4 (HHV-4) e cancro da mama.<sup>36</sup> Também a infeção por vírus do papiloma humano (HPV) aparece na literatura como possivelmente estando associada a desenvolvimento de cancro de mama.<sup>37</sup>

O microbioma da mama parece contribuir para a manutenção de tecido saudável, pela estimulação, por exemplo, de células residentes imunes.<sup>38</sup> Parece, também, modular o risco de desenvolvimento de cancro da mama. Um ensaio exploratório que avaliou a assinatura microbiana presente em tecido mamário obtido intra-operatoriamente em doentes com patologia mamária benigna e maligna encontrou um microbioma mamário diferente em ambos os grupos. Nas doentes com patologia maligna existia menor abundância de *Fusobacterium*, *Atopobium*, *Glucacetobacter*, *Hydrogenophaga* e *Lactobacillus*.<sup>39</sup> Outro estudo encontrou uma abundância relativa maior de *Bacillus*, *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus* em tecido mamário de mulheres com cancro da mama, comparativamente com controlos saudáveis.<sup>40</sup> O potencial diagnóstico e terapêutico destas descobertas carece de investigação futura.

A microbiota intestinal também parece influenciar a carcinogénese do cancro da mama, quer pela promoção de imunidade antitumoral e vigilância imunológica, quer pela modulação dos níveis sistémicos de estrogénio.<sup>41</sup> Perturbações no chamado “estroboloma”, que representa os genes das bactérias entéricas cujos produtos metabolizam o estrogénio e seus metabolitos, podem aumentar os níveis circulantes destes componentes e, conseqüentemente, o risco de cancro da mama.<sup>42</sup>

### **Stress e eventos indutores de stress**

Estudos de caso-controlo demonstram que mulheres que passaram por stress laboral, depressão ou eventos *major* no passado (morte de familiar próximo, doença pessoal, problemas com a lei, reforma) apresentam aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama.<sup>43,44</sup>

## **Causas Comportamentais**

### **Paridade e idade de nascimento do primeiro filho**

Verifica-se uma maior incidência de carcinoma da mama à medida que as mulheres adiam o nascimento do primeiro filho.<sup>45,46</sup> A nuliparidade e idade mais avançada no primeiro parto têm sido associadas a um risco aumentado de carcinoma da mama hormono-dependente. Numa meta-análise já citada<sup>10</sup> encontrou-se um aumento de risco de

cancro da mama com uma idade mais tardia na primeira gravidez, mas apenas para carcinomas hormono-dependentes. Verificou-se também uma redução do risco de cancro da mama por cada gravidez da mulher.

A idade da primeira gravidez e o tempo decorrido entre duas gestações consecutivas alteram a magnitude e o timing do risco de vir a desenvolver carcinoma da mama. Estes factos indicam que a associação entre a história reprodutiva e o risco de carcinoma da mama é complexa. As mudanças a que temos assistido nos padrões de maternidade, com as mulheres a tendencialmente terem menos filhos e uma idade mais avançada na primeira gravidez, vão afetar a incidência de cancro da mama nas próximas décadas, pois as transições epidemiológicas demoram muito tempo a ser aparentes.<sup>47,48</sup> Nos países da América do Sul, em que esta transição epidemiológica se deu mais recentemente (década de 1960s), verifica-se a associação entre a redução da fertilidade e o aumento do peso da doença em países como o Brasil, Argentina e Uruguai.<sup>49,50</sup> Já no Equador, Guatemala, Nicarágua e Peru, onde a taxa de fertilidade é maior, a mortalidade por carcinoma da mama é mais baixa.<sup>51</sup>

### **Amamentação**

Havendo ainda algum debate sobre amamentação e risco de carcinoma da mama, a maior parte da evidência sugere que a amamentação reduz o risco de carcinoma da mama.<sup>52,53</sup> Uma meta-análise recente encontrou redução do risco de 39% para mulheres que amamentaram quando comparadas com mulheres que nunca amamentaram, assim como redução de 53% do risco para mulheres com maiores períodos a amamentar comparativamente com períodos mais curtos. Curiosamente, outro estudo demonstrou redução de 20% do risco de tumores luminais e 50% do risco de tumores triplos negativos em mulheres que amamentaram pelo menos 6 meses comparativamente com mulheres que não amamentaram.<sup>12</sup>

Num estudo caso-controlo hospitalar objetivaram-se maiores reduções de risco em mulheres que amamentaram comparativamente com mulheres que foram mães mas sem ter amamentado. Este efeito foi mais marcado no período de pós-menopausa, comparativamente com a pré-menopausa. Encontraram-se efeitos protetores com períodos mais lon-

gos de lactação, em mulheres que amamentaram quatro ou mais filhos, comparativamente com mulheres que nunca amamentaram.<sup>54</sup>

### **Contraceção hormonal e Terapêutica hormonal de substituição**

A *International Association Research Cancer* (IARC), na avaliação de fármacos como carcinogénios humanos, considerou haver evidência suficiente para considerar os contraceptivos orais com estrogénio e progesterona, assim como terapêutica hormonal de substituição combinada com estrogénio e progesterona, como agentes causais em carcinoma da mama.<sup>55</sup> A evidência sugere que todas as formulações e que maiores intervalos de tempo de utilização aumentam o risco.<sup>56,57</sup>

Na quantificação do risco, mulheres que são atuais utilizadoras de contraceptivos orais têm um aumento de cerca de 20% de risco quando comparadas com as nunca utilizadoras. Este risco vai diminuindo à medida em que os anos de paragem aumentam, mas só após os 10 anos baixam para os níveis de nunca utilizadoras.<sup>58</sup>

Relativamente à terapêutica hormonal de substituição, uma meta-análise que avaliou mais de 150.000 mulheres calculou um aumento de risco de 2,3% por casa ano de terapêutica hormonal de substituição.<sup>57</sup> Este estudo encontrou também um risco relativo de desenvolvimento de cancro de 1,35 para mulheres que se encontram sob terapêutica hormonal de substituição ou que fizeram esta terapêutica por pelo menos 5 anos, comparativamente com não utilizadoras.

### **Consumo de Álcool**

O consumo de álcool parece conferir aumento de risco de cancro da mama. Este efeito é evidente mesmo para consumos mais ligeiros. Uma meta-análise demonstrou um aumento de risco de desenvolvimento de cancro de mama ligeiro, mas significativo, em mulheres que consumiam três a seis bebidas alcoólicas por semana, comparativamente com não consumidoras (risco relativo 1.15, IC 95% 1.06-1.24).<sup>59</sup> Houve um aumento de risco em 10% por cada aumento de 10g/dia de ingestão de álcool. No Women's Health Study, o consumo diário de álcool também se associou a um aumento modesto de risco de cancro da mama, com um aumento de risco relativo de 1,11 por cada aumento de 10gr de con-

sumo, para cancro de mama com expressão de recetores hormonais (IC 95% 1,03-1,20). A diferença de risco não foi estatisticamente significativa para tumores sem expressão de recetores hormonais.<sup>60</sup>

### **Consumo de tabaco**

Parece haver um aumento de risco de cancro de mama com o consumo de tabaco. Uma meta-análise de 27 estudos prospetivos observacionais encontrou aumento do risco de cancro de mama em fumadores (risco relativo 1,19 IC 95% 1,02-1,14).<sup>61</sup> Alguns estudos sugerem também aumento do risco de cancro de mama com tabagismo passivo, mas os dados são inconsistentes: alguns estudos demonstram um ligeiro aumento de risco, enquanto outros não o comprovaram.<sup>62,63</sup>

### **Consumo Dietético**

Parece poder existir uma relação entre o aumento do consumo de gordura e de carnes vermelhas e processadas e o risco de cancro de mama, embora a evidência não seja tão forte como para outros fatores etiológicos.

Num estudo de coorte norte-americano, pareceu existir aumento do risco de carcinoma da mama invasivo em 11 a 33% para mulheres no maior quintil de consumo de gordura (mediana de 90 g/dia, 40% do total de calorias provenientes de gordura) comparativamente com mulheres no quintil inferior (mediana de 24,2 g/dia ou 20% do total de calorias provenientes de gordura).<sup>64</sup> Alguns estudos estabeleceram também uma associação entre um maior consumo de carne vermelha (mais de 5 porções por semana) e cancro da mama na pré-menopausa.<sup>65,66</sup> Esta associação foi mais fraca do que a encontrada para outros tipos de tumores. O consumo de fitoestrogénios, na Ásia, parece ser um fator protetor em mulheres com cancro de mama no pré e pós-menopausa (OR 0,59 IC 95% 0,48 – 0,69, para mulheres pré menopausa e OR 0,59 IC 95% 0,44 – 0,74). Nos países ocidentais, o consumo de fitoestrogénios no pós-menopausa apenas demonstrou um efeito protetor marginalmente significativo (OR 0,92, IC 95% 0,83-1,00).<sup>67</sup>

### **Exercício Físico**

Apesar de não existir nenhuma evidência de que o sedentarismo

amente o risco de cancro da mama, o exercício físico regular parece ter um modesto efeito protetor, particularmente no pós-menopausa.<sup>68</sup>

## **Causas Sociais**

### **País de Nascimento**

A incidência de cancro da mama varia consoante o local de nascimento. É superior na Austrália, Nova Zelândia, Austrália e Europa. São encontrados valores inferiores de incidência inferiores na Ásia e África Sub-Saariana.<sup>69</sup> Estas diferenças parecem relacionar-se com diferentes hábitos culturais e de estilos de vida. A incidência de cancro de mama é também mais elevada em migrantes que foram de locais de baixa incidência para os Estados Unidos, sendo ainda maior na segunda geração de migrantes.

### **Posição Socio-económica**

Parece existir uma relação entre uma posição socio-económica mais elevada e um aumento do risco de cancro da mama. Esta relação foi demonstrada tanto num estudo americano como num dinamarquês.<sup>70,71</sup> Parte desta associação parece dever-se ao padrão reprodutivo, utilização de terapêutica hormonal de substituição e consumo de álcool.

### **Profissão**

Uma revisão da literatura sugeriu que mulheres que trabalham como hospedeiras de bordo, operárias, em áreas médicas, vendas e retalho e profissões técnicas científicas têm maior probabilidade de desenvolvimento de cancro da mama. Para além destas profissões, mulheres que trabalhem em turnos noturnos, estejam expostas a radiação ionizante ou a alguns químicos, com maior *stress* laboral ou trabalhos mais sedentários também parecem ter um maior risco de cancro da mama.<sup>72</sup>

### **Etnia**

Em estudos americanos, como o *Women's Health Initiative*, verifica-se que as mulheres de origem caucasiana têm maior incidência de cancro de mama, comparativamente com mulheres de origem afro-americana, hispânica, americo-indiana, nativas do Alasca e de ilhas da Ásia e Pacífico. Após ajuste para outros fatores de risco conhecidos, a incidência de

cancro de mama pareceu ser inferior em todos os grupos étnicos, com exceção de mulheres africo-americanas. Os cancros de mama encontrados em mulheres afro-americanas apresentaram, também, características mais agressivas.<sup>73</sup>

## Causas Físicas

### Radiação ionizante

Existe um aumento de risco de desenvolvimento de cancro da mama após exposição a radiação ionizante. Este é um efeito tardio, ocorrendo anos após a exposição. Esta associação foi verificada em doentes expostas na infância a radioterapia torácica, como é o caso de crianças com Linfoma de Hodgkin. Também se verificou o aumento de incidência de neoplasia da mama em pessoas expostas em sobreviventes de acidentes nucleares.<sup>74,75</sup> A idade mais vulnerável de exposição parece ser entre os 10 e os 14 anos.<sup>76</sup>

### Compostos Químicos

Alguns compostos químicos têm sido apontados como potenciais agentes responsáveis pelo aumento de risco de cancro da mama.

Os ftalatos, compostos químicos encontrados em recipientes de alimentos, cosméticos, brinquedos e alguns medicamentos demonstraram *in vitro* poder ligar-se e ativar recetores de estrogénio. Poderão ter algum papel na carcinogénese do cancro de mama, embora esta associação ainda esteja por provar.<sup>77</sup>

O diclorodifeniltricloroetano (DDT), particularmente em metabolizadores lentos deste composto, aumenta o risco de cancro da mama.<sup>78</sup> Outros pesticidas, ainda que com um papel menos estudado, poderão também contribuir para um aumento do risco.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são poluentes ambientais gerados pela combustão incompleta de compostos como gasolina, cigarro, carvão ou madeira. A exposição a longo prazo associou-se, em estudos epidemiológicos, a um aumento de cancro da mama em mulheres.<sup>79</sup>

O benzeno, solvente químico que pode estar na gênese doenças hematológicas, como mielodisplasia ou leucemia, também poderá aumentar o risco de cancro da mama.<sup>80</sup>

O Bisfenol A (BPA), matéria prima para produção de plásticos, parece também aumentar o risco de desenvolvimento de cancro da mama, quer por atividade estrogénica, efeitos epigenéticos, influência na diferenciação de células estaminais e alteração do microambiente mamário.<sup>81</sup>

## Referências/Bibliografia

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Diseases of the breast 4th edition. Philadelphia (PA), USA: Lippincott Williams & Wilkins. (2012).
2. Stuckey A Breast cancer: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 54(1):96– 102. (2011).
3. Chang–Claude J Inherited genetic susceptibility to breast cancer. *IARC Sci Publ.* 154:177– 90. (2001).
4. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O’Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 156(9):635–48. (2012).
5. Colditz GA, Bohlke K Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 64(3):186–94. (2014).
6. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group Breast-cancer screening–viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 372(24):2353–8. (2015).
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, (2017).
8. Siegel RL; Miller KD, Jemal A Cancer statistics, 2020. (2020) *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7. Epub Jan 8. (2020).
9. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol.*;28: 232–239. (2010).
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 13(11):1141–51. (2012).
11. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al.; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Alcohol, tobacco and breast cancer–collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 87(11):1234–45. (2002).
12. Phipps AI, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triplenegative breast cancer. *Cancer.* 113(7):1521–6. (2008).
13. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 8(4):R43. (2006).
14. Yang XR, Chang–Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium Studies. *J Nat Cancer Inst.* 103(3):250–63. (2011).
15. McPherson K, Steel CM, Dixon JMABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321(7261):624–8. (2000).

16. McCormack VA, Silva IS, Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(6):1159-1169. (2006).
17. Nichols HB, González BA, Lacey JV, Rosenberg PA, Anderson WE, Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 29(12):1564-1569. (2011).
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Familial Breast Cancer: Collaborative Reanalysis of Individual Data From 52 Epidemiological Studies Including 58,209 Women With Breast Cancer and 101,986 Women Without the Disease, *Lancet* 358 (9291): 1389-1399;(2001).
19. McClain MR, Palomaki GE, Nathanson KL, Haddow JE, Adjusting the estimated proportion of breast cancer cases associated with BRCA1 and BRCA2 mutations: public health implications. *Genet Med* 7(1): 28-33(2005).
20. Peixoto A, Santos S, Pinheiro M, et al., International distribution and age estimation of the Portuguese BRCA2 c. 156\_157insAlu founder mutation, *Breast Cancer Research and Treatment* 127: 671-679(2011).
21. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Bernes DR, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *JAMA* 317(23): 2402-2416;(2017).
22. Masciari S, Dilon DA, Rath M, et al., Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort, *Breast Cancer Res Treat* 133(3): 1125-1130(2012).
23. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al., Lifetime Cancer Risks in Individuals with germline PTEN mutations, *Clinical Cancer Research*, 18 (2): 400-407(2012) 24. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 59(7): 975- 986;(2010).
25. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al., Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research, *J Med Genet*; 47: 436-444(2010).
26. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. *Clin Cancer Res*. 16(7):2214-2224 (2010).
27. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2, *N Eng J Med* 371(6): 497-506 (2014).
28. Baglietto L, Severi L, English DR, et al., Circulating Steroid Hormone Levels and Risk of Breast Cancer for Postmenopausal Women, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 19 (2): 492 – 502 (2010).
29. Zhang B, Shu X, Delahanty R, et al., Height and Breast Cancer Risk: Evidence From Prospective Studies and Mendelian Randomization, *J Natl Cancer Inst* 107(11): djv2019 (2015).
30. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al., Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Eng J Med*; 375 (8): 794-798 (2016).
31. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al., Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 95(16):1218-1226 (2003).
32. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women

- aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 156(9):635-648 (2012).
33. John EM, Schwartz G, Dreon D, Koo J, Vitamin D and Breast Cancer Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up study, 1971-1975 to 1992, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 8:399-406 (1999).
  34. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Insulinlike growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.*;11(6):530-542(2010)
  35. Gunter M, Hoover D, Yu H, Insulin, Insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in post-menopausal women, *H+J Natl Cancer Inst* 101(1): 48-60 (2009).
  36. Fina F, Romain S, Ouafik LH, et al., Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas, *British Journal of Cancer* 84: 783-790 (2001).
  37. Zhang N, Ma ZP, Wang J, Human papillomavirus infection correlates with inflammatory STAT3 signaling activity and IL-17 expression in patients with breast cancer, *Am J Transl Res* 8(7): 3214-3226 (2016).
  38. Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, et al., Breast Cancer and its relationship with the microbiota, *Int J Environ Res Public Health* 15(8): 1747-1467 (2018).
  39. Hieken T, Chen J, Hoskin T, et al., The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Sci Rep* 6: 30751 – 30761 (2016).
  40. Urbaniak C, Gloor G, Brackstone M, et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Appl Environ Microbiol.* 82 (16): 5039 – 5048 (2016).
  41. Xuan C., Shamonki J.M., Chung A., Dinome M.L., Chung M., Sieling P.A., Lee D.J. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE.* 9:e83744 (2014).
  42. Plottel C.S., Blaser M.J. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 10:324–335 (2011).
  43. Kruk J, Aboul-Einen H, Psychological stress and the risk of breast cancer: a casecontrol study, *Cancer Detect Prev* 28(6): 399- 408 (2004).
  44. Kruk J, Self-reported psychological stress and the risk of breast cancer: a casecontrol study, *Stress* 15(2): 162-171(2012)
  45. Rosner B, Colditz GA Nurses' Health Study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 88(6):359–64. (1996).
  46. Colditz GA Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(4):768–72(2005).
  47. Lee SH, Akuete K, Fulton J, et al., An increased risk of breast cancer after delayed first parity. *Am J Surg* 186(4):409–412 (2003).
  48. Parkin DM, Fernández LMG. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J.* 12(S1): S70–80 (2006).
  49. Robles SC, Galanis E Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica.* 11(3):178–85. (2002).
  50. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 18(3):248–56. (2013).

51. WHO Global health observatory data repository. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main> (2014).
52. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2(3):133– 140 (2001).
53. Zhou Y, Chen J, Li Q, Huang W, Lan H, Jiang H Association between breastfeeding and breast cancer risk: evidence from a meta-analysis. *Breastfeed Med.* 10(3):175– 182. (2015).
54. Romieu I, Hernández-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol.* 143(6):543–552. (1996).
55. Grosse Y, Baan R, Straif K, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group A review of human carcinogens–Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol.* 10(1):13–14 (2009).
56. IARC Pharmaceuticals. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 100A:1– 437. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/index.php>. (2012).
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 347(9017)1713–1727. (1996).
58. Mørch LS, Skovlund CW, Philip C, et al., Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer, *N Engl J Med* 377:2228–2239 (2017).
59. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al., Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns and breast cancer risk, *JAMA* 306 (17): 1884-1890 (2011).
60. Zhang S, Lee IM, Manson J, et al., Alcohol consumption and breast cancer risk in the women’s health study, *American Journal of Epidemiology* 165 (6): 667-676 (2007).
61. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Smoking and risk of breast cancer in a racially/ ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol: the MEC study, *Am J Epidemiol* 182(11): 917 -925 (2015).
62. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat* 154 (2): 213-224 (2015).
63. Anderson LN, Cotterchio M, Mirea L, et al. Passive cigarette smoke exposure during various periods of life, genetic variants and breast cancer risk among never smokers, *Am J Epidemiol* 175: 289- 301 (2012).
64. Thiébaud A, Kipnis V, Chang SC, et al., Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and health study cohort, *J Natl Cancer Inst* 99(6): 451-462 (2007).
65. Cho W, Chen W, Hunter DJ, et al., Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women, *Arch Intern Med* 166(20): 2253-2259 (2006) 66. Taylor EF; Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE, Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women’s cohort study, *Br J Cancer* 96(7): 1139-1146 (2007).
67. Chen M, Rao Y, Zheng Y, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post- menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies, *PLoS One*: e89288 (2014).

68. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies, *Eur J Cancer* 52: 138-154 (2016).
69. Torre LA, Bray F, Siegel R, et al., Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin* (2015), 65(2): 87-108 (2012).
70. Heck KE, Pamuk ER, Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer, *American Journal of Epidemiology* 145(4), 366-372 (1997).
71. Larsen SB, Olsen A, Lynch J, et l., Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: a prospective cohort study, Denmark,1993-2006, *Cancer Epidemiology* 35(5): 438-441(2011).
72. Engel CL, Rasanayagam MS, Gray JM e Risso J, Work and Female Breast Cancer: The State of the Evidence, 2002–2017 ; *NEW SOLUTIONS: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy* 28(1): 55-78 (2018).
73. Chlebowski R, Chen Z, Anderson G, Ethnicity and Breast Cancer: Factors Influencing Differences in Incidence and Outcome, *Journal of the National Cancer Institute* 97(6): 439-448 (2005).
74. Kenney L, Yasui Y, Inskip P, Breast cancer after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study, *Ann Inter Med* 141(8): 590-597 (2004)
75. Pukkala E, Kerminiene A, Poliakov S, et al., Breast cancer in Belarus and Ukrain after Chernobyl accident, *Int J Cancer* 119(3): 651-658 (2006).
76. John Em, Kelsey JL, Radiation and other environmental exposures and breast cancer, *Epidemiol Rev* 15(1): 157-162 (1993).
77. Zuccarello P, Conti GA, Cavallaro F, et al, Implications of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review, *Food and Chemical Toxicology* 118: 667-674 (2018).
78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI, DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure, *Environ Health Perspect.* 115(10):1406-1414. (2007).
79. Gammon M, Sagiv S, Polycyclic Aromatic Hydrocarbon–DNA Adducts and Breast Cancer: A Pooled Analysis, *Arch Environ Health.* 59(12): 640–649. (2004).
80. Wolff MS, Collman GW, Barrett JC, Huff J, Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 573 – 596 (1996).
81. Wang Z, Liu H, Liu S, Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer, *Adv Sci* 4(2): 160024 (2017).

# 3

---

## BIOLOGIA DO CARCINOMA DE MAMA

*Joana Mourato Ribeiro*

### **Introdução**

A medicina personalizada para o tratamento do cancro foi idealizada há mais de 30 anos<sup>1</sup> e exemplificada, no âmbito do cancro de mama, pela descoberta do receptor de estrogénio (RE) e a sua utilização como alvo terapêutico. Posteriormente deu-se a descoberta do papel fundamental do oncogene factor de crescimento epidérmico 2 (ERBB2, HER2 ou HER2/neu) e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que mudaram radicalmente o prognóstico das doentes com cancro de mama. Nas últimas décadas vários estudos avaliaram o perfil de expressão genética do cancro de mama em larga escala permitindo um entendimento mais profundo sobre as especificidades moleculares da doença. Estes estudos possibilitaram o desenvolvimento de ferramentas (assinaturas moleculares) que permitem uma avaliação prognóstica mais precisa e uma tomada

de decisão de tratamento claramente mais personalizada. O advento da sequenciação de nova geração (NGS) e a possibilidade de avaliação simultânea de DNA e RNA de uma mesma célula permitirá gerar em tempo real modelos mecanísticos para identificar a variação genómica *vs.* a expressão proteica, o que por sua vez deve permitir uma compreensão mais abrangente do comportamento celular em vários tipos de tumor. Este capítulo destaca os aspectos fundamentais da biologia do cancro de mama bem como do seu microambiente, nomeadamente imune, e também dos avanços mais importantes feitos recentemente na biologia molecular, enfatizando sua relevância clínica.

## 1. Patologia do cancro de mama

### 1.1. Classificação do cancro de mama

A caracterização histológica dos tumores primários de mama constitui uma fonte de informação indispensável para a definição do risco de recorrência da doença e para orientar a abordagem terapêutica mais apropriada. Esta avaliação consiste na definição das características morfológicas do tumor, com referência especial ao tipo histológico e grau, e avaliação dos principais factores de prognósticos e preditivos da doença (RE, HER2, Ki67).

O cancro de mama não pode ser considerado uma entidade clínica-patológica única. De facto na actualidade é unanimemente vista como uma doença altamente heterogénea onde diferentes tipos de tumor exibem características histopatológicas e biológicas variáveis, diferentes outcomes clínicos e diferentes respostas às terapêuticas sistémicas. Apesar da classificação existente actualmente permitir a identificação de 3 grandes grupos de tumores e apesar de todos os esforços científicos para obtenção de uma maior granularidade e dissecação dos grupos a classificação perfeita ainda não foi identificada.

O cancro de mama é caracterizado pelo *status* dos receptores hormonais – receptor de estrogénio alfa (RE), receptores de progesterona (RP) - e o factor de crescimento epidérmico 2 (HER2) que desempenham um papel *major* na determinação do fenótipo do tumor e nas decisões terapêuticas. Na prática clinica distinguimos actualmente 3 grandes subtipos biológicos

de cancro de mama: receptor hormonal positivo/HER2 negativo (RH+vo/HER2-vo), HER2 positivo (HER2+vo) e triplo negativo (TN).

As assinaturas baseadas na expressão de RNA<sup>2,3</sup> forneceram mais informações sobre a diversidade de tumores de mama. Por perfil de expressão genética, a grande maioria dos tumores ER+vo e/ou PR+vo são do sub-tipo Luminal.<sup>3,4</sup> Estes tumores podem ser subdivididos em Luminal A e Luminal B, sendo o primeiro tipicamente de baixo grau e associado a um melhor prognóstico.<sup>5</sup> O subtipo Luminal A é, em geral, o que ocorre com mais frequência na população. Os subtipos derivados de mRNA também incluem tumores de mama tipo Basal, que são predominantemente negativos para RE, RP e HER2, e tumores HER2 enriquecidos (HER2E), que são positivos para o HER2.

A grande maioria dos cancros de mama (70%) apresenta células que expressam o RE. O RE é um receptor de hormonas esteróides e um factor de transcrição. Isto significa que quando activado por uma interacção com estrogénios circulantes, origina a activação de vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação das células de cancro de mama. A expressão de um outro receptor hormonal, o RP, também está associada a actividade da via do RE. Os cancros de mama que apresentam uma expressão de RE em pelo menos 1% das células tumorais são classificados com cancro de mama RH+vo. A hormonoterapia constitui um tipo essencial de tratamento sistémico neste grupo de tumores.

O segundo alvo molecular é o HER2. O HER2 é um receptor transmembranar, de classe tirosina cinase, pertencente a família do fator de crescimento epidérmico. O gene HER2 (que dá origem à proteína transmembranar HER2) encontra-se amplificado ou sobre-expresso em aproximadamente 20% dos casos de cancro de mama e está associado a mau prognóstico na ausência de terapêutica sistémica com agentes anti-HER2.<sup>6</sup> Os cancros de mama com amplificação ou sobre-expressão do gene ERBB2 são denominados cancros de mama HER2+vo.<sup>7</sup> Estes doentes beneficiam de terapêutica sistémica direccionada ao receptor HER2 que inclui: anticorpos monoclonais anti-ERBB2 (trastuzumab e pertuzumab), conjugado anticorpo-fármaco (trastuzumab emtansina ou trastuzumab-deruxtecan) e inibidores de tirosina cinase anti-HER2 (lapatinib, neratinib ou tucatinib).

O cancro de mama triplo-negativo, perfaz aproximadamente 15% de todos os tumores de mama<sup>8</sup> e é caracterizado pela ausência de expressão dos alvos moleculares anteriormente discutidos RE, RP ou HER2. Este grupo encontra-se globalmente associado a pior prognóstico apresentando alto risco de recidiva sistémica nos primeiros 3 a 5 anos após o diagnóstico<sup>9</sup> com envolvimento visceral mais frequente.

## **2. Histopatologia do cancro de mama**

As características histopatológicas do cancro de mama constituem a base da caracterização patológica da doença. Consistem no tipo histológico, grau histológico e invasão vascular.

### **2.1. Tipo Histológico**

A classificação histopatológica do cancro de mama é baseada na diversidade das características morfológicas dos tumores. A classificação da *Organização Mundial de Saúde* (WHO) é universalmente aplicada e admite 13 tipos frequentes, 6 raros associados a tumores glândulas salivares e 6 neuroendócrinos.<sup>10</sup> A morfologia mais comum no cancro de mama é o carcinoma sem tipo especial (NST) (50% -75%), seguido de carcinoma lobular invasivo (5% -15%), sendo que carcinomas NST/Lobulares mistos e outras histologias raras compreendem os restantes subtipos morfológicos.<sup>11</sup>

### **2.2. Grau Histológico**

O grau histológico do cancro de mama é atribuído com base em três factores: (1) formação de túbulos, (2) contagem mitótica, e (3) atipia nuclear avaliados numa lâmina corada com hematoxilina-eosina. Estes três factores são importantes na identificação de doentes com risco elevado de recidiva, no entanto, a importância relativa de cada factor não é claro.

### **2.3. Invasão vascular/perineural**

O termo invasão vascular refere-se à invasão dos vasos linfáticos e sanguíneos por células tumorais. É avaliado nas lâminas coradas com hematoxilina-eosina e incluído regularmente na avaliação e relatório anatomopatológico de todos os cancros de mama. A presença de invasão vascular é um factor de pior prognóstico e predictor de um aumento de recidiva loco-re-

gional bem como inferior sobrevivência global.<sup>12</sup> No entanto é discutível se estes factores desempenham um papel determinante no prognóstico.<sup>13</sup>

### **3. Imunobiologia do cancro de mama**

O facto dos tecidos de cancro de mama estarem sujeitos à vigilância imunológica encontra-se bem estabelecido. As mutações que os tumores apresentam induzem alvos imunogénicos que podem ser reconhecidos como não próprios e eliminados por células T CD8+ citotóxicas.<sup>14</sup> Este processo impõe uma pressão selectiva sobre o tumor para escapar a essa vigilância,<sup>15,16</sup> às vezes sequestrando os mecanismos imunológicos que podem ser alvos para a imunoterapia.<sup>17,18</sup>

O cancro de mama é menos imunogénico do que outros tipos de cancro,<sup>19</sup> mas linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) foram observados em todos os subtipos. Os doentes com tumores primários de mama com extensa infiltração por TILs apresentam prognóstico favorável.<sup>20</sup> A extensão da infiltração por TILs não é apenas um factor de prognóstico para a sobrevivência, mas também um factor preditivo de resposta à quimioterapia, nomeadamente nos subgrupos TN e HER2+vo.<sup>21,22</sup> Estudos recentes mostraram benefício modesto de anticorpos do ligando de morte programada 1 (PD-L1) e do receptor de morte programada-1 (PD-1) em doentes com cancro de mama TN.<sup>23</sup> No entanto, vários factores bem conhecidos, ligados à resposta a agentes de imunoterapia, como a actividade imunocitolítica, a carga de mutações tumorais não-sinónimas ou a carga prevista de neoepítomos são apenas modestos no cancro de mama quando comparados ao melanoma ou cancro de pulmão. Uma compreensão mais profunda da imunobiologia do cancro de mama é considerada uma etapa crítica para o eventual sucesso clínico destas terapêuticas.

### **4. Biomarcadores no cancro de mama**

#### **4.1. Receptor de estrogénio**

Os receptores de estrogénio (RE) são membros de uma grande família de reguladores da transcrição nuclear activados por hormonas esteróide-

des como o estrogénio.<sup>24</sup> Existem duas isoformas do RE, alfa e beta, que são codificadas por dois genes diferentes.<sup>25</sup> Apesar de ambas as isoformas serem expressas na glândula mamária normal parece que apenas o RE alfa é crítico para o normal desenvolvimento da glândula mamária.<sup>26</sup> Existe evidência robusta que sugere que as hormonas esteróides, particularmente os estrogénios, desempenham um papel *major* no desenvolvimento do cancro de mama. Aproximadamente 75% de todos os tumores de mama expressam RE.<sup>27</sup> A expressão do RE tem um alto valor preditivo negativo, mas um valor preditivo positivo subótimo em relação à eficácia da terapêutica endócrina. Os doentes com cancro de mama RE negativo (RE-vo) não têm benefício com terapêutica endócrina. Nos doentes com tumores RE+vo o bloqueio da sinalização mediada pelos estrogénios é uma importante estratégia terapêutica que já demonstrou proporcionar uma melhoria dos outcomes clínicos incluindo aumento das taxas de cura no cancro de mama precoce, melhoria das taxas de resposta e controlo da doença no cancro de mama metastático e ainda redução da incidência de cancro de mama com prevenção.

#### **4.2. HER2/neu**

O HER2 pertence à família de tirosina cinase do factor de crescimento epidérmico humano que é constituída pelo EGFR (HER-1;erb1), HER2 (erb2, HER2/neu), HER3 (erb3), HER4 (erb4). Todos estes receptores têm uma estrutura semelhante constituída por um domínio extracelular com capacidade “ligand binding”, uma região transmembranar e um domínio intracelular/citoplasmático com actividade tirosina cinase. A única excepção é o HER3 que não possui um domínio intracelular. O domínio extracelular é o local onde ocorre a interacção com o ligando que resulta na activação de homodímeros e/ou heterodímeros do domínio cinase citoplasmático e consequentemente fosforilação de uma tirosina cinase específica.<sup>28</sup> Este mecanismo leva à activação de várias vias de sinalização intracelular nomeadamente mitogen-activated protein kinase (MAPK) e fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K). A sinalização através da via HER2 pode tornar-se desregulada através de uma variedade de mecanismo<sup>29</sup> incluindo: 1) sobre-expressão do ligando, 2) sobre-expressão do receptor HER normal, 3) sobre-expressão do receptor HER mutado constitutivamente activado ou 4) internalização, reciclagem ou degradação defeituosa do receptor HER.

O oncogene HER2 foi pela primeira vez identificado, activado por uma mutação pontual, num neuroblastoma quimicamente induzido no rato.<sup>30</sup> Posteriormente percebeu-se que a amplificação HER2 ocorria em algumas linhas celulares de cancro de mama<sup>31</sup> e os estudos iniciais apontaram para uma incidência em cerca de 30% dos tumores de mama. Esta amplificação encontra-se associada a um fenótipo mais agressivo e a uma sobrevivência, na ausência de terapêutica anti-HER2, diminuída.<sup>32</sup> A amplificação do gene HER2 está associada a uma resistência relativa, mas não absoluta à terapêutica endócrina<sup>33</sup> e resistência a alguns agentes de quimioterapia.<sup>34,35</sup> Do ponto de vista terapêutico o mais importante é o facto do *status* HER2 ser preditivo de benefício de terapêuticas anti-HER2 como o trastuzumab, petuzumab, T-DM1, lapatinib.<sup>36</sup>

### **4.3. Biomarcadores proliferativos e do estroma**

#### **4.3.1. Ki67**

Uma elevada taxa proliferativa está associada a sobrevivência diminuída por cancro de mama em doentes não tratados e a uma resposta favorável à quimioterapia.<sup>94</sup> Não é ainda conhecido se alguns dos biomarcadores de proliferação também são preditores de melhor resposta a regime específico de quimioterapia. O maior obstáculo à utilização destes biomarcadores na prática clínica diária é: 1) baixa standardização das técnicas dos métodos de detecção e 2) valores de *cut-off* vagamente definidos.

O Ki67 é um antigénio nuclear, presente na fase G1, S, G2 e durante toda a fase M do ciclo celular cuja detecção é baseado em imunohistoquímica. A maioria dos estudos que investigaram o significado prognóstico da expressão de Ki67 demonstra que a sua expressão se correlaciona com redução de sobrevivência. Como com todos os biomarcadores que apresentem um valor contínuo o cut-off para diferenciar um Ki67 alto *vs.* baixo é arbitrário. Têm sido sugeridos diferentes *cut-offs* ao longo do tempo e o limiar entre 20-29% foi proposto recentemente.<sup>37</sup> No entanto, a utilização deste biomarcador na prática clínica por rotina é desafiado pela sua baixa reprodutibilidade.<sup>38</sup>

#### **4.3.2. TIL's**

Tem sido demonstrado que a presença de TILs tem valor prognóstico e preditivo no cancro de mama particularmente nos subtipos TN e HER2+vo.<sup>20,39</sup> Nestes subgrupos, a ocorrência de extensa infiltração por células T CD8+

constitui um factor predictor independente de sobrevivência e resposta à terapêutica.<sup>40</sup> A infiltração de células T CD4+ foliculares auxiliares, talvez uma indicação de estruturas linfóides terciárias organizadas (TLS) no tumor, também é preditiva de melhor sobrevivência no cancro de mama TN.<sup>41,42</sup> A infiltração de linfócitos no subtipo RH+vo, ao contrário dos subgrupos HER2+vo/TN, mostrou estar associada a um prognóstico adverso em termos de sobrevivência.<sup>39</sup> Esses achados sugerem que a biologia/fenótipo do infiltrado linfocítico neste subgrupo é diferente. A ideia de que, em adição à magnitude da infiltração linfocítica, o seu fenótipo contribui para os outcomes clínicos<sup>43</sup> está presente há vários anos. A ocorrência de uma resposta imune do tipo I apoia a disseminação de linfócitos T CD8+ necessários para a eliminação de tumores em oposição à resposta imune do tipo II que potencializa um microambiente que favorece a progressão tumoral. Os linfócitos T reguladores (Treg) constituem um subgrupo de linfócitos CD4+ definidos pela expressão da proteína forkhead box P3 (FOXP3) que suprime a função das células T tipo I, promovendo assim a progressão tumoral.<sup>44</sup> A extensão das células T reguladoras imunossupressoras (Tregs) prediz pior sobrevivência no cancro de mama TN.<sup>45</sup>

Vários estudos demonstraram que as contagens de TIL diminuem significativamente nas metástases em comparação com os tumores primários.<sup>46,47,48</sup>

## 5. Expressão genética

No início deste século novas abordagens, baseadas na análise do perfil de expressão genética através de microarray, com capacidade para interrogar milhares de genes simultaneamente, permitiram obter uma caracterização genética e molecular do cancro. Os resultados obtidos através da aplicação destas técnicas permitiram desenvolver uma classificação molecular/clarificar a base molecular da heterogeneidade do cancro de mama e desenvolver assinaturas moleculares com potencial preditivo/prognóstico como impacto significativo na prática clínica diária pronto.

### 5.1. Classificação molecular do cancro de mama

Uma das descobertas mais importantes que derivaram directamente dos estudos iniciais de expressão genómica foi a reclassificação do cancro de

mama em subtipos moleculares. Esta nova classificação não só aprofundou o nosso conhecimento sobre a biologia do cancro mas também e mais importante alterou a forma como médicos e investigadores abordam conceptualmente a doença - não como uma única doença - mas a partir deste momento como uma colecção de várias doenças com biologias diferentes. Perou identificou subtipos de cancro de mama molecularmente definidos (luminal, HER2 *enriched* [HER2E], basal-like e Normal-like) que se encontram associados a características biológicas e clínicas distintas.<sup>2,49,50</sup> A classificação molecular mostrou ter valor prognóstico e também valor preditivo de resposta à quimioterapia.<sup>50</sup> No cancro de mama basal observa-se uma alta expressão de citoqueratinas basais (CK5/6 e CK17) e de genes relacionados com proliferação. No subtipo HER2E existe uma elevada expressão de genes no amplicão *erbb2*, como o *GRB7*. Os tumores do subgrupo luminal apresentam expressão de RE. O cancro de mama Luminal A é caracterizado por uma elevada expressão de RE, *GATA3*, e *X-box-binding protein trefoil factor 3*. O cancro de mama Luminal B é geralmente caracterizado por uma expressão mais baixa de genes com perfil luminal. Em adição aos diferentes perfis de expressão genética os subtipos moleculares apresentam percursos clínicos e resposta a terapêutica distinta que parecem ser reproduzidos nos vários estudos. Os subgrupos Basal e HER2E são os mais agressivos tendo uma maior proporção de mutações *p53* e uma maior probabilidade de serem grau 3 (*vs.* os tumores luminais). Esta classificação não é no entanto óptima e por exemplo o subtipo basal apresenta vários desafios. Embora tenham sido aproximados pelo fenótipo triplo negativo na clínica, a falta de concordância absoluta entre o subtipo tipo basal (molecularmente definido) e o subtipo triplo negativo (fenótipo definido por imunohistoquímica) é bem conhecida.<sup>51</sup> Dentro de tumores do subtipo basal foram identificados subtipos moleculares adicionais nomeadamente: (i) subtipo *claudin-low*<sup>52</sup> exibindo um perfil de expressão genética de característica mesenquimatosa, genes de resposta imune e alto enriquecimento para marcadores da transição epitelial-mesenquimatosa; e (ii) subtipo apócrino,<sup>53</sup> caracterizado pela positividade para o receptor de andrógeno e sinalização a jusante. A heterogeneidade do cancro de mama TN ganhou mais granularidade com a identificação de seis subtipos globais por Lehman.<sup>54</sup> Estes são os subtipos: basal 1 (BL1), basal 2 (BL2), mesenquimatoso (M), mesenquimatoso/stem-like (MSL),

imunomodulador (IM) e receptor de andrógeno luminal (LAR). Recentemente, a classificação foi refinada em 4 grupos: BL1 (imunoativado), BL2 (imunossuprimido), M (incluindo a maior parte do MSL) e LAR.<sup>55</sup> Combinando a análises de perfil de RNA e DNA, uma classificação semelhante de cancro de mama TN foi relatada por outros grupos.<sup>56,57</sup> Esses subtipos são LAR, mesenquimal (MES), imunossuprimido tipo basal (BLIS) e imunossuprimido tipo basal (BLIA). A importância da identificação destes subgrupos reside na identificação de diferentes alvos e estratégias terapêuticas.

## **5.2. Assinaturas Prognósticas**

Os factores de prognóstico tradicional baseado em variáveis clínicas e patológicas são incapazes de capturar completamente a heterogeneidade do cancro de mama e em certa medida são ultrapassados pelos factores moleculares<sup>58</sup>. Na abordagem *top-down* os dados de expressão genética são correlacionados com os outcomes clínicos sem serem incluídos pressupostos biológica *à priori*. Baseado nesta abordagem várias assinaturas genéticas foram desenvolvidas no início dos anos 2000. O Mammprint foi identificado por um grupo de investigadores de Amesterdão como uma assinatura prognóstica constituída por 70 genes, utilizando uma plataforma *agilent*, numa série de doentes com cancro de mama com gânglios axilares negativos a quem não foi oferecida terapêutica sistémica com menos de 55 anos.<sup>59</sup> Esta assinatura incluiu genes envolvidos no ciclo celular, invasão, metastização, angiogénese e transdução do sinal. O Mammprint foi validado num grupo de 295 doentes jovens<sup>60</sup> incluindo doentes com gânglios negativos e positivos bem como doentes tratadas e não tratadas. A assinatura 70 genes foi o predictor mais forte de sobrevivência livre de metástases à distância independentemente do tratamento adjuvante, tamanho do tumor, grau histológico e idade. A melhoria no processamento do RNA permite que actualmente o diagnóstico por microarray possa ser realizado utilizando tecidos fixados em formalina e embebidas em parafina (FFPE). Usando esta abordagem *top-down* Paik<sup>61</sup> desenvolveu um *score* de recorrência (RS) baseado em 21 genes que apresenta acuidade prognóstica relativamente à probabilidade de recorrência a distância em doentes com cancro de mama, sem envolvimento ganglionar axilar e tratados com 5 anos de tamoxifeno. O painel final que forma o

Oncotype Dx é constituído por 16 genes relacionados com cancro e 5 genes de referência. O EndoPredict (EP) também foi desenvolvido utilizando uma abordagem *top-down*. O EP fornece um duplo score: o *score* EP que consiste em 8 genes relacionados com cancro e três genes de normalização e o EP clin *score* que integra parâmetros clínicos (tamanho do tumor e *status* dos gânglios linfáticos). A coortes de treino e validação incluíram 1702 doentes.<sup>62</sup> A validação foi realizada em amostras de dois grandes estudos randomizados o ABCSG-6 e ABCSG-8). Os doentes incluídos nestes estudos tinham cancro de mama RH+/HER2- e foram randomizados para receber 5 anos de terapêutica endócrina à base de tamoxifeno apenas *vs.* tamoxifeno seguido de Inibidor da aromatase. O *score* EP (avaliado como variável contínua) foi predictor independente de recorrência à distância na análise multivariada (ABCSG-6  $p=.010$ ; ABCSG-8  $p<.001$ ).

### **5.3. Assinaturas Imunes**

Os dados de RNAseq do The Cancer Genome Atlas (TCGA) foram usados para examinar quantitativamente a actividade citolítica imunológica nos tumores, incluindo no cancro de mama.<sup>63</sup> Para estudar a actividade imunoefetora em tumores sólidos, os autores avaliaram as células T citotóxicas (CTL) e células natural killer (NK). Usando RNAseq, desenvolveram uma medida quantitativa da actividade imunocitolítica com base nos níveis de transcrição de dois efetores citolíticos a granzima A (GZMA) e perforina (PRF1). Ambos são dramaticamente regulados positivamente após a activação de células T CD8+ e durante respostas clínicas produtivas à imunoterapia anti-CTLA-4 ou anti-PD-L1.<sup>64,65</sup> GZMA é uma triptase que leva à apoptose através da via da caspase, enquanto PRF1 é uma enzima formadora de poros que facilita a entrada de granzimas nas células-alvo. A actividade citolítica no cancro de mama foi relatada como modesta, em comparação com outros tumores, como cancro do rim ou do pulmão. Três mutações *driver*\* no cancro de mama (microglobulina beta-2, CUL4B e ARID2) foram significativamente associadas à actividade citolítica.<sup>63</sup> Num outro estudo, elevada actividade imunocitolítica no cancro de mama foi acompanhada pela regulação positiva de pelo menos uma molécula do ponto de controlo imunológico,<sup>66</sup> sugerindo que as respostas imunológicas em tumores citolíticos elevados induzem a supressão imunológica no microambiente tumoral.

\*As mutações *driver* são definidas como mutações que induzem proliferação celular e crescimento tumoral, em oposição as mutações *passenger* que não conferem esta capacidade. As mutações *passenger* representam cerca de 97% do total de mutações.<sup>67</sup>

A comparação de assinaturas imunes entre tumores primários e metastáticos sugere que a maioria dos tipos de células imunes e funções imunes estão suprimidas nas metástases.<sup>48</sup> As assinaturas imunes de metástases sugerem menos imunogenicidade devido a vários factores, nomeadamente expressão diminuída de MHC de classe I e genes de proteossoma imune juntamente com expressão aumentada de HLA-E e presença reduzida de células dendríticas.<sup>48</sup>

## 6. Sequenciação de nova geração (NGS) no cancro de mama

O aparecimento da tecnologia de sequenciação de nova geração (NGS) foi inicialmente utilizada para estudar o genoma tendo evoluído posteriormente para estudar regiões definidas do genoma, como por exemplo genes associados com cancro. As duas abordagens que permitem a exploração de regiões específicas do genoma são (1) PCR e (2) captura híbrida.

### 6.1. Panorama molecular do cancro de Mama

O TCGA caracterizou 510 tumores primários de mama (provenientes de 517 doentes) através de sequenciação DNA, metilaçãoDNA, expressão de microRNA e análise proteómica com o objectivo de caracterizar a base molecular do cancro de mama.<sup>68</sup> Através da sequenciação do exoma (n=510) foram identificadas 30,626 mutações somáticas compreendendo 28,319 mutações pontuais, 4 mutações de dinucleótidos, 2,302 inserções/deleções (indels) (variação de 1 a 53 nucleótidos). Esta análise possibilitou a identificação dos genes implicados no cancro de mama: *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1*, *TP53*, *GATA3*, *CDH1*, *RB1*, *MLL3*, *MAP3K1*, e *CDKN1B*. A análise de expressão genética permitiu correlacionar os genes que estão frequentemente alterados nos diferentes subtipos molecularmente definidos de cancro de mama. Genes significativamente

mutados foram mais variados e recorrentes nos subtipos Luminal A/B vs. Basal e HER2E. A taxa de mutação global é mais baixa no subtipo Luminal e claramente mais elevada nos tumores do subtipo basal e HER2E. Os genes significativamente mutados nos diferentes subtipos são detalhados na Tabela 1.

Subtipos	Luminal A	Luminal B	Basal	HER2-enriched
Fenótipo IHQ	RE e RP positivo; HER2 negativo; Ki67 baixo-intermédio	RE e RP positivo; HER2 negativo; Ki67 intermédio-alto	RE, RP e HER2 negativo	HER2 positivo
Mutações	PIK3CA (49%); TP53 (12%); GATA3 (14%); MAP3K1 (14%)	TP53 (32%); PIK3CA (32%); MAP3K1 (5%)	TP53 (84%); PIK3CA (7%)	TP53 (75%); PIK3CA(42%); PIK3R1 (8%)
Varição do número de cópias (CNV)	Genoma diplóide com escassas alterações; 1q, 8q, 8p11 ganho; 8p, 16q perda; 11q13.3 ampl (24%)	Maioria aneuplóides; muitas amp focais 1q, 8q, 8p11 ganho; 8p, 16q perda; 11q13.3 amp (51%); 8p11.23 amp (28%)	Maioria aneuplóides; elevada instabilidade genómica; 1q, 10p ganho; 8p, 5q perda; MYC ganho focal (40%)	Maioria aneuplóides; elevada instabilidade genómica; 1q, 8q ganho; 8p perda; 17q12 focal ERBB2 amp (71%)

**Tabela 1:** Alterações moleculares nos Subtipo intrínsecos de Cancro de Mama

Também através da análise do TCGA foi possível perceber (através da sequenciação de DNA germinativo) que aproximadamente 10% do cancro de mama esporádico têm uma contribuição genética hereditária (genes com mutações germinativas deletérias: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *PTEN*, *RAD51C* e *TP53*).<sup>68</sup>

Um outro estudo integrou dados de expressão genética com a análise de variação de número de cópias<sup>69</sup> numa coorte de descoberta (n=997) e de validação (n=995) de cancro de mama primário. Esta integração permitiu identificar 10 subtipos moleculares diferentes (denominados *Clusters Integrativos* - IntClust) que apresentam características moleculares e prognóstico distinto. A classificação em 10 *clusters* integrativos permite aumentar a granularidade e refinar a classificação/prognóstico dos subtipos intrínsecos. No âmbito dos tumores ER+vo foi possível, através desta análise, distinguir vários subgrupos:

- Subgrupo com alto risco de recidiva (que se agruparam no IntClust 2 e apresentaram enriquecimento em amplificações CCND1)
- Subgrupo com bom prognóstico (IntClust 3 caracterizado por um baixo grau de instabilidade genómica) que compreende os tumores da mama Luminal A (lobulares e tubulares).
- Subgrupos com prognóstico intermédio (ex.IntClust 6,9)

Os tumores com amplificação do gene HER2, incluindo os tumores HER2E e luminal, agrupam-se no mesmo cluster (IntClust 5)<sup>69</sup>. As maiores dos tumores do subgrupo basal agruparam-se no IntCluster10 (correspondendo ao grupo de cancro de mama precoce TN) caracterizados por elevada instabilidade genómica e características alterações cis-acting (5 perda/8q ganho/10p ganho/12p ganho).

As informações derivadas da identificação dos *clusters* Integrativos também podem melhorar a previsão de recidiva tardia.<sup>70</sup> De facto as recidivas tardias constituem um problema clínico fundamental e actual no subgrupo de doentes com cancro de mama RH+vo/Luminal like. Usando uma grande coorte com caracterização clínica e molecular detalhada, Rueda et al. identificou quatro subtipos integrativos RE+vo/HER2-vo com significativas taxas de recidiva tardia (IntClust 1,2,6 e 9). Estes subgrupos, compreendendo 25% da coorte RE+vo, têm um risco excessivamente alto de recidiva, com probabilidades médias variando de 0,47 a 0,62 até 20 anos após o diagnóstico. As informações prognósticas derivadas do IntCluster são independentes de outras variáveis clínicas.<sup>70</sup> É expectável que o desenvolvimento de ensaios clínicos, que se baseiem na intensificação de terapêutica endócrina, com base em informações derivadas dos IntCluster conduza a melhorias clinicamente significativas. A intensificação terapêutica pode traduzir-se por uma duração mais longa de terapêutica endócrina para IntClust de maior risco ou na adição de agentes direccionados com base em alterações características do número de cópias genómicas que representam potencialmente os *drivers* de cada subgrupo.

A carga mutacional tumoral (baseada na frequência de mutações não sinónimas) é importante porque se encontra relacionada com uma das principais bases moleculares da reactividade das células T antitumorais.<sup>19</sup> A reactividade das células T depende do reconhecimento de neopítos

(mutações de genes somáticos que resultam em mudanças únicas nos aminoácidos que levam à expressão de peptídeos mutados no sulco de MHC expresso na superfície das células tumorais) que podem ser específicos para mutações “*driver*” ou “*passangers*”. A carga mutacional tumoral no cancro de mama é relativamente baixa em comparação com outros tipos de tumor (especialmente tumores relacionados com carcinogéneos conhecidos como melanoma, carcinoma de bexiga ou pulmão).<sup>71</sup> No entanto, existe heterogeneidade nesta métrica entre os subtipos. O sub-tipo TN parece exibir níveis mais elevados de mutações não sinónimas.<sup>71</sup>

## **6.2. Caracterização molecular de populações específicas**

Os estudos de perfil de expressão genética revistos anteriormente e o advento da tecnologia de sequenciação de nova geração levaram à identificação de múltiplas alterações moleculares oncogénicas no cancro de mama. Uma característica comum emergente destes estudos é a heterogeneidade genómica da doença, tanto entre como dentro de tumores individuais. Apresentamos uma visão geral das principais vias de sinalização oncogénica desregulada nos diferentes subtipos moleculares de cancro de mama.

### **6.2.1. Cancro de Mama Luminal**

A via de sinalização PI3K representa uma “via rápida” de sinalização molecular responsável pela transdução de sinais oncogénicos derivados de variados receptores a montante. O aumento de actividade da PI3K<sup>72</sup> pode ser conferido através de múltiplas alterações moleculares que afectam os seus componentes moleculares chave como o PIK3CA, Akt e/ou PTEN. As mutações activadoras de PIK3CA estão presentes em 28% a 40% dos casos de cancro de mama metastático RH+vo/HER2-vo. Evidência robusta demonstra que a resistência hormonal pode ser mediada pela activação de sinalização de PI3K. O impacto prognóstico da activação da via PI3K pode diferir entre os subtipos de cancro de mama. Numa coorte de doentes com cancro de mama RH+vo/HER2-vo e mutação PIK3CA,<sup>73</sup> em que foi realizada análise genómica e proteómica, a existência de mutação PIK3CA encontra-se associada a melhor prognóstico. O ensaio clínico SOLAR1 - estabeleceu o valor preditivo do *status* mutacional de PIK3CA como uma ferramenta para identificar pacientes que podem se beneficiar do inibidor PIK3CA Alpelisib.<sup>74</sup>

As mutações no gene que codifica o receptor de estrogénio  $\alpha$  (ESR1) são frequentemente adquiridas no cancro de mama metastático RH+vo<sup>75,76</sup> e constituem um importante mecanismo de resistência à terapêutica endócrina. Vários estudos de NGS demonstram que estas mutações são seleccionadas na fase avançada da doença, como um mecanismo de resistência adquirida à terapêutica prévia com inibidor da aromatase.<sup>77,78</sup> A aquisição de mutações ESR1 ocorre com maior frequência quando os inibidores da aromatase são usados no cancro de mama metastático<sup>79</sup> e são relativamente raros no cancro de mama precoce ou em doentes tratados com tamoxifeno.<sup>77</sup> Estas observações apoiam a hipótese de que as mutações ESR1 já podem estar presentes subclonalmente no tumor primário e, devido às vantagens de crescimento que proporcionam sob a pressão selectiva exercida pelo tratamento, tornam-se o clone mais proeminente.<sup>80</sup> A identificação das mutações ESR1 tem relevância clínica. Em vários estudos demonstrou-se que a PFS sob tratamento com exemestano é inferior em doentes com tumores que apresentam mutação ESR1, enquanto o Fulvestrant apresentou eficácia semelhante em doentes com mutação ESR1 *versus* pacientes sem mutação ESR1.<sup>81,82</sup> A presença de mutações de ESR1 em doentes com cancro de mama metastático RH+vo tem alto potencial para utilidade e validade clínica. Estudos prospectivos nos quais o papel exacto de como as mutações de ESR1 podem ser usadas para orientar a tomada de decisão do tratamento estão em curso e são fundamentais para eventualmente permitir a sua implementação clínica.

Os receptores do factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e os seus respectivos ligandos representam uma rede molecular importante no cancro de mama luminal.<sup>83</sup> A FGFR1 encontra-se frequentemente amplificado no cancro de mama (aproximadamente 10%) particularmente no subtipo luminal B (16% to 27%).<sup>84</sup> A amplificação FGFR1 em linhas celulares encontra-se associada a resistência à terapêutica endócrina, uma característica que parece ser reversível através do knock-down FGFR.<sup>84</sup>

### **6.2.2. Cancro de Mama HER2 enriched**

O subtipo HER2E é caracterizado pela amplificação do oncogene HER2 e alta expressão de genes relacionados com HER2. Apresenta ainda expressão elevada de genes relacionados com proliferação medidos pelo

amplificação 17q. O heterodímero HER2/HER3 constitui um ativador potente da via de sinalização PI3K/Akt, tornando assim HER3 um alvo terapêutico atraente<sup>85</sup>. O subtipo HER2E é ainda caracterizado por uma expressão média de genes do tipo luminal (ex. ESR1, FGFR4, FOXA1 e PGR) e proteínas, e por uma baixa/ausente expressão de genes e proteínas basais (por exemplo, citoqueratinas 5 e 6, OFXC19)<sup>86</sup>. Ao nível do DNA, o subtipo HER2E apresenta frequentemente mutações do TP53 e PIK3CA (75% e 40% respectivamente).<sup>87,88</sup>

O cancro de mama HER2+ é frequentemente dividido em duas doenças com base na expressão de RE. No entanto, a análise da expressão genética demonstrou que todos os subtipos intrínsecos estão presentes. Aproximadamente metade dos casos de cancro de mama HER2+ também são ER+vo. Neste grupo os 2 subtipos intrínsecos mais frequentemente identificados são o Luminal B e o HER2 enriquecido.<sup>89</sup> Existe evidência sólida que demonstra a existência de uma interferência bidireccional entre HER2 e vias de sinalização mediadas pelo RE.<sup>90</sup> Especificamente, a activação da via de sinalização de HER2 parece mediar uma diminuição na sensibilidade à terapêutica hormonal.<sup>91</sup> Foi demonstrado que o *status* de RE não determina o perfil genético geral do cancro de mama HER2+,<sup>92</sup> o que sugere que mesmo nos tumores triplo positivos a via HER2 continua a ser o principal condutor da oncogénese. Dentro dos tumores HER2+/RE-, cerca de 50% – 88% têm o subtipo HER2E, seguido por outros subtipos, como o luminal B ou o subtipo basal.<sup>93</sup>

### 6.2.3. Cancro de Mama basal

A via BRCA, responsável pela reparação do DNA através de um processo de recombinação homóloga, encontra-se frequentemente desregulada no cancro de mama basal. Esta alteração pode ser mediada por mutações germinativas inactivadoras ou em alternativa por metilação do promotor/inactivação transcripcional do gene BRCA1 e/ou sobre-expressão dos reguladores negativos do BRCA1 como ID4 (inibidor of DNA binding 4). Esta desregulação oferece o potencial de explorar terapêuticamente o conceito de letalidade sintética (ou seja, a situação em que dois defeitos de genes diferentes levam à morte celular, enquanto cada um deles separadamente não) usando a inibição de PARP. A PARP-1 é uma enzima nuclear essencial para a reparação do DNA através da via

de reparação mediada por excisão de bases. Esta é uma via alternativa (*vs.* recombinação homologa) de reparação do DNA. A desregulação de BRCA1 sensibiliza as células do cancro de mama à inibição de PARP, causando a paragem do ciclo celular e a morte celular por apoptose.<sup>94</sup> Recentemente, os inibidores de PARP (Olaparib e Talazoparib) foram comparados a quimioterapia em dois estudos de fase III, OlympiAD e EMBRACA, respectivamente, em doentes com cancro de mama metastático HER2 negativo com mutação BRCA1/2 germinativa.<sup>95,96</sup> Ambos os estudos atingiram o seu endpoint primário com os inibidores da PARP a demonstrarem uma melhoria significativa da PFS.

A via PIK3CA/AKT está frequentemente activada no cancro de mama trilo negativo com maior frequência em alguns subtipos (LAR e mesenquimatoso). Tal como no subtipo Luminal várias alterações genéticas podem levar à activação da via PIK3CA nomeadamente mutações de PIK3CA ou AKT e perda de PTEN e INPP4B. Neste subtipo a utilização de inibidores PIK3CA e mTOR tem mostrado uma actividade clínica limitada. No entanto a utilização de inibidores de AKT (ipatasertib e capivasertib) combinados com quimioterapia têm demonstrado resultados promissores (estudos de Fase II - LOTUS e PAKT) e levaram ao desenvolvimento de estudos randomizados de fase III neste momento em recrutamento.

Outras alterações oncogénicas que podem ser particularmente relevantes no subtipo basal envolvem a sobre-expressão do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR)<sup>97</sup> ou a amplificação do MYC. A sobre-expressão de EGFR pode levar a uma upregulation da sinalização mediada por RAS-MAPK<sup>98</sup> o que levou ao desenvolvimento de estudos avaliando o papel da inibição RAS/MEK nesta população. O MYC é um factor de transcrição oncogénico que regula a actividade transcripcional de múltiplos genes envolvidos na proliferação, metabolismo e sobrevivência celular. A amplificação MYC ocorre em 40% do cancro de mama basal<sup>86</sup> onde tem sido demonstrado que a sua activação a) em cooperação com via RAS-MAPK induz progressão tumoral<sup>99</sup> e b) sensibiliza as células tumorais a inibição CDK.<sup>100</sup> Este conhecimento levou ao desenvolvimento de estudos clínicos que exploram o valor da inibição MEK1/2 (estudo COLET) e dos inibidores CDK neste subtipo.

#### **6.2.4. Alterações moleculares agnósticas com interesse clínico no cancro de mama**

##### **6.2.4.1. Instabilidade de microssatélites**

Microssatélite (MS), também denominado Short Tandem Repeats (STRs) ou Simple Sequence Repeat (SSRs), consistem em sequências repetidas de 1–6 nucleotídeos.<sup>101</sup> Existem duas formas distintas de instabilidade genética atualmente reconhecidas nos tumores<sup>102</sup>, uma é a instabilidade cromossômica que leva à aneuploidia e a outra é a instabilidade de microssatélites (MSI).<sup>103</sup> A MSI é caracterizada por erros frequentes que ocorrem durante a replicação de curtas repetições de nucleotídeos.<sup>104</sup> Em alguns tumores, existem defeitos nas enzimas de mismatch repair que levam a erros na replicação de segmentos de repetição de nucleotídeos simples. Esta condição é comumente conhecida como instabilidade de microssatélites (MSI) devido às frequentes mutações das sequências de microssatélites. A incidência de MSI no cancro de mama é baixa (1.7%).<sup>105</sup> Recentemente, foi reportado um benefício da utilização agnóstica de pembrolizumab em doentes com tumores que apresentam instabilidade de microssatélites alta (MSI-H) / deficiência de reparação de mismatch (dMMR). A MSI-H/dMMR constitui o primeiro biomarcador agnóstico a ser aprovado para tratamento de doenças oncológicas.

##### **6.2.4.2. Carga mutacional tumoral**

A maioria das séries sugere que a carga mutacional tumoral (TMB) está aumentada no cancro de mama metastático *vs.* cancro de mama precoce tanto nos subgrupos RH+vo/HER2-vo como no TN.<sup>106–109</sup> O número médio de mutações por megabase é de 3,8 e 2,4 em doentes com cancro de mama RH+vo/HER2-vo metastático e precoce respectivamente.<sup>107</sup> Os tumores hipermutados (definidos como amostras com TMB > 10mut/Mb) representam 5% (n = 18) de todos os tumores metastáticos no subgrupo RH+vo/HER2-vo. Numa análise conjunta compreendendo 3969 doentes com cancro de mama a frequência de tumores hipermutados (HMT) foi também de 5%.<sup>109</sup> Os tumores hipermutados apresentaram uma carga mutacional mediana mediana de 14,4 mut/Mb. A frequência de tumores hipermutados foi maior no cancro de mama avançado (8,4% *vs.* 2,9% no cancro de mama precoce), na histologia lobular (17% *vs.* 7,8% no carcinoma sem tipo especial) sendo a distribuição semelhante entre os diferentes subtipos biológicos.<sup>109</sup> Curiosamente, os tumores hipermuta-

dos exibiram uma carga de neoantígenos e actividade citolítica mais alta em comparação com os não-hipermutados. Neste conjunto de dados, o *driver* mais comum de hipermutação foi a actividade APOBEC (assinatura mutacional 2 e 13) presente em 59% das amostras. Outras assinaturas dominantes no tumores hipermutados compreenderam MMRd (assinatura 6,15 e 20) em 36,4%, DNA polimerase epsilon (PÓLO) (assinatura 10) em 3,4% e deficiência de recombinação homóloga (HRD) (assinatura 3) em 1% dos tumores.<sup>109</sup> Em 2020, o FDA aprovou o pembrolizumab para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos com carga mutacional tumoral elevada, sob aprovação acelerada e dependente da verificação do benefício clínico em ensaios confirmatórios. A aprovação foi baseada em resultados de uma análise de 10 coortes de pacientes com vários tumores sólidos metastáticos ou irressecáveis do estudo KEYNOTE-158.

#### 6.2.4.3. Mutações HER2

Uma atenção progressivamente maior tem sido dada ao impacto emergente da activação oncogénica da via HER2 através da mutação somática do gene HER2. Na maioria dos tumores humanos a presença da mutação somática HER2 não foi associada à amplificação concomitante do gene HER2.<sup>110,112</sup> Este grupo representa assim um conjunto de tumores ativados pela via HER2 que podem não ser identificados por análises padrão de positividade HER2 com base em imunohistoquímica (IHC) ou técnicas de fluorescente in situ/técnicas de hibridação (FISH). As mutações no gene HER2 podem afetar o domínio extracelular (ECD), o domínio transmembranar (TMD) ou o domínio tirosina cinase da proteína HER2 e são capazes de ativar as vias de sinalização de HER2, mesmo na presença de um número normal de cópias do gene HER2.<sup>110,113</sup> A prevalência de mutações HER2 é significativa no cancro de mama (6% - 10%), encontrando-se enriquecida em certos subtipos histológicos, por exemplo em 15% dos carcinomas lobulares de mama invasivos de alto grau.<sup>114</sup> Apesar dos dados sobre o prognóstico associado e resposta ao tratamento serem limitados uma análise de doentes com cancro de mama identificou mutações somáticas no gene HER2, no contexto da doença negativa para amplificação de HER2, como estando associadas a uma sobrevivência livre de doença mais curta do que aqueles que não apresentam mutações no gene HER2.<sup>113</sup> A actividade do Neratinib (inibidor

tirosina cinase irreversível do EGFR, HER2, e HER4) em doentes com tumores sólidos com uma mutação somática ERBB2/3 foi observada no estudo de fase II - SUMMIT. O cancro de mama foi o segundo tipo de tumor mais frequente e nesta coorte (ERBB2-mutado mBC) a utilização de neratinib em monoterapia proporcionou uma resposta objectiva de 24%, taxa de benefício clínico de 40% e PFS mediana de 3,5 meses.<sup>115</sup> Outro ensaio clínico de fase II envolvendo 22 doentes com cancro de mama metastático e mutação somática ERBBE sem amplificação relatou actividade de neratinib em monoterapia com taxa de benefício clínico de 31% e uma PFS mediana de 16 semanas.<sup>116</sup> Com base nesses dados, as mutações ERBB2 foram atribuídas a um nível IIB na Escala ESMO para Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT).<sup>117</sup>

#### 6.2.4.4. Fusão NTRK

A família da cinase A do receptor da tropomiosina inclui 3 genes (NTRK1, NTRK2 e NTRK3) que desempenham papéis importantes no desenvolvimento neuronal. A evidência recente de notável eficácia dos inibidores de cinase direccionados a NTRK numa ampla variedade de doenças malignas que abrigam fusões genómicas de NTRK estimulou um grande interesse na identificação de tumores que apresentem estas alterações. As fusões NTRK são extremamente raras no cancro de mama (incidência de 0,3%) sendo universalmente presentes em tumores HER-2-vo e mais frequentes em TN *vs.* RH+vo. A fusão NTRK encontra-se no entanto enriquecida no subtipo histológico carcinoma secretório da mama (incidência > 75% dos doentes). Estas alterações raras podem levar um pequeno número de doentes a beneficiar de terapêuticas de precisão altamente eficazes e portanto devem ser consideradas na avaliação de doentes com cancro de mama metastático.<sup>117</sup>

## Referências / Bibliografias

1. Nowell, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* (80-). doi:10.1126/science.959840. (1976)
2. Sorlie, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 10869–10874 (2001).
3. Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* doi:10.1038/35021093. (2000).
4. Parker, J. S. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.* 27, 1160–7 (2009).
5. Fan, C. et al. Concordance among Gene-Expression–Based Predictors for Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 560–569 (2006).
6. Piccart-Gebhart, M. J. et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1659–1672 (2005).
7. Wolff, A. C. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 142, 1364–1382 (2018).
8. Denkert, C., Liedtke, C., Tutt, A. & von Minckwitz, G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet* 389, 2430–2442 (2017).
9. Foulkes, W. D., Smith, I. E. & Reis-Filho, J. S. Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 1938–1948 (2010).
10. IARC. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours. (2019).
11. Dillon D, Guidi AJ, S. S. Pathology of invasive breast cancer. *Diseases of the Breast.* (Wolters Kluwer Health; 2014).
12. Hoda, S. A., Hoda, R. S., Merlin, S., Shamonki, J. & Rivera, M. Issues Relating to Lymphovascular Invasion in Breast Carcinoma. *Adv. Anat. Pathol.* 13, 308–315 (2006).
13. Mohammed, R. A. A. et al. Improved Methods of Detection of Lymphovascular Invasion Demonstrate That It is the Predominant Method of Vascular Invasion in Breast Cancer and has Important Clinical Consequences. *Am. J. Surg. Pathol.* 31, 1825–1833 (2007).
14. Heemskerk, B., Kvistborg, P. & Schumacher, T. N. M. The cancer antigenome. *EMBO Journal.* doi:10.1038/emboj.2012.333. (2013).
15. T., B., P.G., C., E., G. & E.M., J. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat. Rev. Cancer.* doi:10.1038/nrc3246(2012).
16. Chen, D. S. & Mellman, I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity.* doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012. (2013).
17. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer.* doi:10.1038/nrc3239. (2012).
18. Coulie, P. G., Van Den Eynde, B. J., Van Der Bruggen, P. & Boon, T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: At the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer.* doi:10.1038/nrc3670. (2014).
19. Schumacher, T. N. & Schreiber, R. D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* doi:10.1126/science.aaa4971. (2015).

20. Loi, S. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.2011.41.0902. (2013)
21. Denkert, C. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.2009.23.7370. (2010).
22. Loi, S. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.18.01010. (2019).
23. Emens, L. A. et al. IMpassion130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/jco.2016.34.15\_suppl. tps1104. (2018).
24. Parker, M. G. Steroid and related receptors. *Curr. Opin. Cell Biol.* 5, 499–504 (1993).
25. Mosselman, S., Polman, J. & Dijkema, R. ER $\beta$ : Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett.* 392, 49–53 (1996).
26. W P Bocchinfuso, K. S. K. Mammary gland development and tumorigenesis in estrogen receptor knockout mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* Oct;2(4), 323–34 (1997).
27. Nadji, M., Gomez-Fernandez, C., Ganjei-Azar, P. & Morales, A. R. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered. *Am. J. Clin. Pathol.* 123, 21–27 (2005).
28. Yarden, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. *Eur. J. Cancer* 37, 3–8 (2001).
29. Yarden, Y. & Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 127–137 (2001).
30. Schechter, A. L. et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 312, 513–516 (1984).
31. King, C., Kraus, M. & Aaronson, S. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* (80-. ). 229, 974–976 (1985).
32. Slamon, D. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* (80-. ). 235, 177–182 (1987).
33. Konecny, G. et al. Quantitative Association Between HER-2/neu and Steroid Hormone Receptors in Hormone Receptor-Positive Primary Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 95, 142–153 (2003).
34. Paik, S. et al. erbB-2 and Response to Doxorubicin in Patients With Axillary Lymph Node-Positive, Hormone Receptor- Negative Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1361–1370 (1998).
35. Muss, H. B. et al. c-erbB-2 Expression and Response to Adjuvant Therapy in Women with Node-Positive Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 330, 1260–1266 (1994).
36. Slamon, D. J. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 344, 783–792 (2001).

37. Ahlin, C. et al. Ki67 and cyclin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values? *Histopathology* 51, 491–498 (2007).
38. Coates, A. S. et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 26, 1533–1546 (2015).
39. Denkert, C. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X. (2018).
40. Liu, S. et al. CD8 +lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res.* doi:10.1186/bcr3148. (2012)
41. Gu-Trantien, C. et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI67428. (2013).
42. Martinet, L. et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: Association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer Res.* doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-0431. (2011).
43. Tan, T. T. & Coussens, L. M. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Current Opinion in Immunology.* doi:10.1016/j.coi.2007.01.001. (2007).
44. Stanton, S. E., Adams, S. & Disis, M. L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2016.1061. (2016).
45. Stanton, S. E. & Disis, M. L. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* doi:10.1186/s40425-016-0165-6. (2016).
46. Cimino-Mathews, A., Ye, X., Meeker, A., Argani, P. & Emens, L. A. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: A pilot study. *Hum. Pathol.* doi:10.1016/j.humpath.2013.03.010. (2013).
47. Cimino-Mathews, A. et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum. Pathol.* doi:10.1016/j.humpath.2015.09.003. (2016).
48. Szekely, B. et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* doi:10.1093/annonc/mdy399. (2018).
49. Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–52 (2000).
50. Rouzier, R. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 11, 5678–5685 (2005).
51. Kreike, B. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 9, R65 (2007).
52. Prat, A. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 12, R68 (2010).
53. Gucalp, A. & Traina, T. A. Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer J.* 16, 62–65 (2010).
54. Lehmann, B. D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 121,2750–2767 (2011).

55. Lehmann, B. D. et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* 11, e0157368 (2016).
56. Burstein, M. D. et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 21, 1688–1698 (2015).
57. Jiang, Y.-Z. et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell* 35, 428–440.e5 (2019).
58. Sonnenblick, A., Fumagalli, D., Azim, H. A., Sotiriou, C. & Piccart, M. New Strategies in Breast Cancer: The Significance of Molecular Subtypes in Systemic Adjuvant Treatment for Small T1a,bN0M0 Tumors. *Clin. Cancer Res.* 20, 6242–6246 (2014).
59. van 't Veer, L. J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415, 530–536 (2002).
60. van de Vijver, M. J. et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 347, 1999–2009 (2002).
61. Paik, S. et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 2817–2826 (2004).
62. Filipits, M. et al. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin. Cancer Res.* 17, 6012–6020 (2011).
63. Rooney, M. S., Shukla, S. A., Wu, C. J., Getz, G. & Hacohen, N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2014.12.033. (2015).
64. Herbst, R. S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. doi:10.1038/nature14011. (2014).
65. Ji, R. R. et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol. Immunother.* doi:10.1007/s00262-011-1172-6. (2012).
66. Roufas, C. et al. The Expression and Prognostic Impact of Immune Cytolytic Activity-Related Markers in Human Malignancies: A Comprehensive Metaanalysis. *Front. Oncol.* doi:10.3389/fonc.2018.00027. (2018).
67. Vogelstein, B. et al. Cancer Genome Landscapes. *Science* (80-. ). 339, 1546–1558 (2013).
68. Stephens, P. J. et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. doi:10.1038/nature11017. (2012).
69. Curtis, C. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486, 346–352 (2012).
70. Rueda, O. M. et al. Dynamics of breast-cancer relapse reveal late-recurring ER-positive genomic subgroups. *Nature* 567, 399–404 (2019).
71. Haricharan, S., Bainbridge, M. N., Scheet, P. & Brown, P. H. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: An analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res. Treat.* doi:10.1007/s10549-014-2991-x. (2014).
72. Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M. & Zhao, J. J. Targeting the phosphoinositide

- 3-kinase pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8, 627–644 (2009).
73. Loi, S. et al. PIK3CA mutations associated with gene signature of low mTORC1 signaling and better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 10208–10213 (2010).
  74. Rugo, H. S. et al. A phase 3 study of alpelisib (ALP) plus fulvestrant (FUL) in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) ABC progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy: SOLAR-1. *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.tps1111. (2018).
  75. Toy, W. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat. Genet.* 45, 1439–1445 (2013).
  76. Robinson, D. R. et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat. Genet.* 45, 1446–1451 (2013).
  77. Fribbens, C. et al. Plasma ESR1 Mutations and the treatment of estrogen receptor-Positive advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.2016.67.3061. (2016).
  78. Fribbens, C. et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 29, 145–153 (2018).
  79. Schiavon, G. et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci. Transl. Med.* doi:10.1126/scitranslmed.aac7551. (2015).
  80. Schiavon, G. et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci. Transl. Med.* 7, 313ra182–313ra182 (2015).
  81. Fribbens, C. et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34, 2961–2968 (2016).
  82. Chandralapaty, S. et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2, 1310–1315 (2016).
  83. Turner, N. & Grose, R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat. Rev. Cancer* 10, 116–129 (2010).
  84. Turner, N. et al. FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Res.* 70, 2085–2094 (2010).
  85. Baselga, J. & Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* 9, 463–475 (2009).
  86. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490, 61–70 (2012).
  87. Ferrari, A. et al. A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nat. Commun.* 7, 12222 (2016).
  88. Prat, A. et al. Molecular Features and Survival Outcomes of the Intrinsic Subtypes Within HER2-Positive Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 106, (2014).
  89. Prat, A. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast* 24, S26–S35 (2015).
  90. Arpino, G., Wiechmann, L., Osborne, C. K. & Schiff, R. Crosstalk between the Estrogen Receptor and the HER Tyrosine Kinase Receptor Family: Molecular

- Mechanism and Clinical Implications for Endocrine Therapy Resistance. *Endocr. Rev.* 29, 217–233 (2008).
91. Azim Jr, H. A. & Piccart, M. J. Simultaneous targeting of estrogen receptor and HER2 in breast cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10, 1255–1263 (2010).
  92. Marchiò, C. et al. The genomic profile of HER2 -amplified breast cancers: the influence of ER status. *J. Pathol.* 216, 399–407 (2008).
  93. Prat, A. & Perou, C. M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 5, 5–23 (2011).
  94. Rios, J. & Puhalla, S. PARP inhibitors in breast cancer: BRCA and beyond. *Oncology (Williston Park).* 25, 1014–25 (2011).
  95. Robson, M. E. et al. OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/jco.2017.35.18\_suppl.lba4. (2017).
  96. Litton, J. K. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* 379, 753–763 (2018).
  97. Shien, T. Frequent overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in mammary high grade ductal carcinomas with myoepithelial differentiation. *J. Clin. Pathol.* 58, 1299–1304 (2005).
  98. Duncan, J. S. et al. Dynamic Reprogramming of the Kinome in Response to Targeted MEK Inhibition in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell* 149, 307–321 (2012).
  99. Balko, J. M. et al. Molecular Profiling of the Residual Disease of Triple-Negative Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Actionable Therapeutic Targets. *Cancer Discov.* 4, 232–245 (2014).
  100. Horiuchi, D. et al. MYC pathway activation in triple-negative breast cancer is synthetic lethal with CDK inhibition. *J. Exp. Med.* 209, 679–696 (2012).
  101. Garrido-Ramos, M. Satellite DNA: An Evolving Topic. *Genes (Basel).* 8, 230 (2017).
  102. Lengauer, C., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 386, 623–627 (1997).
  103. Markowitz, S. et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science (80-. )*. 268, 1336–1338 (1995).
  104. Speicher, M. R. Microsatellite instability in human cancer. *Oncol. Res.* 7, 267–75 (1995).
  105. Bonneville, R. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis. Oncol.* 1–15 doi:10.1200/PO.17.00073. (2017).
  106. De Mattos-Arruda, L. et al. The Genomic and Immune Landscapes of Lethal Metastatic Breast Cancer. *Cell Rep.* 27, 2690–2708.e10 (2019).
  107. Bertucci, F. et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature* 569, 560–564 (2019).
  108. Razavi, P. et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell* doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008. (2018).
  109. Barroso-Sousa, R. et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann. Oncol.* 31, 387–394 (2020).
  110. Bose, R. et al. Activating HER2 Mutations in HER2 Gene Amplification Negative

- Breast Cancer. *Cancer Discov.* 3, 224–237 (2013).
111. Mazières, J. et al. Lung Cancer That Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J. Clin. Oncol.* 31, 1997–2003 (2013).
  112. Arcila, M. E. et al. Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.* 18, 4910–4918 (2012).
  113. Wang, S. E. et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 10, 25–38 (2006).
  114. Deniziaut, G. et al. ERBB2 mutations associated with solid variant of high-grade invasive lobular breast carcinomas. *Oncotarget* 7, 73337–73346 (2016).
  115. Hyman, D. M. et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 554, 189–194 (2018).
  116. Ma, C. X. et al. Neratinib Efficacy and Circulating Tumor DNA Detection of HER2 Mutations in HER2 Nonamplified Metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 23, 5687–5695 (2017).
  117. Condorelli, R. et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann. Oncol.* 30, 365–373 (2019).

# 4

---

## ESTUDOS GENÓMICOS - A SUA CONTRIBUIÇÃO NA DECISÃO TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DA MAMA PRECOCE

*Noémia Afonso*

### **Introdução**

O Carcinoma da Mama (CM) mantém-se o mais frequente no sexo feminino.<sup>1</sup> Nos países desenvolvidos, os estádios precoces contribuem para a maioria dos diagnósticos, em parte pela implementação generalizada de programas de rastreio, mas também pela maior consciencialização da população relativamente a esta patologia. No entanto, avanços no conhecimento da história natural do CM, permitem concluir que a biologia e características moleculares, são tão, ou, até mais, importantes na evolução

da doença, do que a apresentação anatômica, reduzindo a importância da extensão da doença, com a exceção da doença metastizada ao diagnóstico.

Na decisão terapêutica inicial do CM precoce são incluídos parâmetros da imunocitoquímica como a expressão de RH (RH) de estrogénio (RE) e de progesterona (RPg) e a sobre-expressão HER2 (complementada por estudo ISH em casos equívocos). E se é, globalmente, aceite que o fenótipo “triplo negativo” ou “HER+” justifica o tratamento (neo)adjuvante que inclui QT, isso não está tão claro nos tumores “luminais” sem sobre-expressão ou amplificação HER2. Outros parâmetros foram associados para apoiar a decisão: o grau de diferenciação, a expressão do Ki67 reconhecidamente associado à proliferação celular, a invasão linfovascular, ... para além, claro, do estadio de apresentação ao diagnóstico, de que se ressalva a inquestionável importância prognóstica do envolvimento ganglionar.<sup>2,3</sup> Ainda assim, um grupo de CM de tipo luminal / HER2 negativo, precoce (sem envolvimento ganglionar ou até 3 gânglios metastizados), ocupa na árvore de decisão terapêutica uma faixa “cinzenta” onde as dúvidas relativas à necessidade de associar quimioterapia (QT) ao indispensável tratamento endócrino persistem, com inerente risco de sobre- ou sub- tratar estas doentes. No sentido de apoiar a decisão sobre o tratamento adjuvante foram desenvolvidos dois algoritmos: o *Clinical Treatment Score* (CTS)<sup>4</sup> que engloba variáveis anatomopatológicas (dimensão do tumor, nº de gânglios envolvidos, grau e idade da doente) e o *4-marker immunohistochemistry score* (IHC4)<sup>5</sup> que combina a informação prognóstica dos 4 marcadores clássicos determinados por imunohistoquímica (receptor de estrogénio, receptor de progesterona, HER2 e Ki67). Num período mais recente através da identificação de alterações genómicas no tumor, complementares às avaliadas na patologia, foram constituídos painéis multigenes que definiram “assinaturas genómicas” associadas a maior ou menor risco de recorrência de doença (valor prognóstico) e potencialmente maior ou menor benefício da QT (valor preditivo). Este seria um dos caminhos para o tratamento personalizado do CM, estabelecendo o tratamento adequado a cada doente.

A validação de um teste genómico depende da sua validação analítica (a capacidade e fiabilidade do teste para identificar e “medir” características moleculares do tumor),<sup>6</sup> validação clínica (consistência e fiabilidade do

teste em detectar e prever *outcomes* de interesse) e, finalmente, a sua utilidade clínica (de que forma a aplicação do teste irá melhorar os *outcomes* do doente).<sup>7</sup> Iremos focar a nossa discussão na validação e utilidade clínica, não esquecendo que a validação analítica é igualmente importante.

São vários os testes genómicos disponíveis na prática clínica actual e diversa a evidência científica que lhes está associada. O seu papel no tratamento do CM baseia-se em estudos retrospectivos e, em menor frequência, em estudos prospectivos, com o objectivo de atribuírem ao teste em estudo, valor prognóstico, e, potencialmente, valor preditivo de resposta à QT. A introdução na prática clínica de tratamento endócrino para além dos 5 anos com impacto na redução do risco de recorrência, trouxe o desafio a estes testes genómicos de identificarem as doentes em risco de recorrência tardia, que possam beneficiar do prolongamento da HT adjuvante.

## **I. Estudos genómicos – caracterização e evidência científica**

### **Oncotype DX**

Em 2004 foram publicados os primeiros resultados da validação clínica do teste genómico Oncotype DX.<sup>8</sup> É um teste realizado em tecido tumoral parafinado que inclui 21 genes – 16 relacionados com o tumor e 5 de referência. Para além de genes relativos à expressão de RH e de HER2, estão incluídos genes relacionados com a proliferação e a invasão tumoral. De acordo com a expressão ou ausência de expressão de cada um destes genes é atribuído um *recurrence score* (RS) associado ao risco de recorrência da doença 10 anos após o diagnóstico.

A primeira validação deste teste teve por base o estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14*<sup>8</sup> que randomizou 2892 doentes com CM com expressão de RH para tratamento com tamoxifeno ou com placebo entre Jan.1982 e Jan.1988 e adicionalmente mais 1235 doentes, todas para tratamento com tamoxifeno entre Jan.1988 e Out.1988. Uma amostra de tumores de 668 doentes foi seleccionada

para avaliação pelo teste Oncotype DX, sendo atribuído um RS entre 0-100 de acordo com a expressão dos genes do teste. Este estudo, de base retrospectiva, permitiu estabelecer um valor prognóstico ao teste através de um algoritmo previamente assumido, com scores de RS até 10 anos após a cirurgia: baixo (RS < 18), intermédio (RS entre 18 e 30) e alto (RS ≥ 31). De facto, enquanto que no grupo com RS < 18 apenas 6.8% apresentava recorrência de doença à distância após 10 anos, comparativamente a 30.5% no grupo de alto risco (RS ≥ 31). Posteriormente, com recurso a tumores de doentes incluídas no estudo NSABP B-209, foi avaliado o valor preditivo de resposta à QT do teste Oncotype DX, num estudo publicado em 2006. O estudo NSABP B-20 incluiu 2.363 doentes com CM com expressão de RH e sem envolvimento ganglionar, que foram randomizadas para tratamento apenas com tamoxifeno ou para QT associada a tamoxifeno, entre Oct.1988 e Mar.1993. Numa amostra de 651 foi avaliado o RS pelo teste Oncotype DX, 227 doentes tratadas apenas com tamoxifeno e 424 tratadas com QT e tamoxifeno. Nas doentes em que foi identificado alto risco de recorrência (RS ≥ 31) verificou-se maior benefício com a QT adjuvante - risco relativo, 0.26; 95% CI, 0.13 to 0.53; redução absoluta na recorrência à distância aos 10 anos - 27.6% (SE, 8.0%). Pelo contrário, tumores de baixo risco (RS < 18) apresentavam pouco benefício, ou nenhum, com a associação de QT à HT (risco relativo, 1.31; 95% CI, 0.46 to 3.78; redução absoluta na recorrência à distância aos 10 anos 1.1% (SE, 2.2%). No entanto, no grupo de prognóstico intermédio, com RS entre 18 e 30, mantinha-se a incerteza relativamente ao benefício da QT adjuvante. No estudo TransATAC<sup>10</sup> a avaliação retrospectiva pelo Oncotype DX de 1231 amostras de tumores de doentes incluídas no estudo ATAC, pós-menopáusicas sem envolvimento ganglionar e com envolvimento ganglionar, e confirmou o RS como indicador de risco de recorrência à distância também para doentes com 1 a 3 gânglios positivos. O estudo SWOG8814<sup>11</sup> avaliou, também retrospectivamente, tecido tumoral de 367 doentes, pós-menopausicas, todas com envolvimento ganglionar pelo CM, tratadas com tamoxifeno ou com QT seguida de tamoxifeno. Também neste estudo o RS se mostrou indicador prognóstico de sobrevivência livre de doença, sobrevivência global e sobrevivência específica de eventos associados ao CM, sendo que apenas as doentes de alto RS beneficiavam com a associação da QT à terapêutica endócrina.

No estudo observacional, retrospectivo, de vida real recorrendo à análise de mais de 46.000 amostras de doentes da base de dados SEER com CM RH+/HER2-, sem envolvimento ganglionar ou com envolvimento ganglionar até 3 gânglios, foi também avaliado o valor prognóstico do RS.<sup>12</sup> Especificamente no grupo (mais de 21,000 amostras) sem envolvimento ganglionar o RS > 18 foi associado a baixo risco de recorrência associou-se a um risco de mortalidade associada ao CM < 1% aos 5 anos (se entre 18-30 era de 1.4% e se ≥ 30 seria de 4.4%). Enquanto que, nas amostras de 3.600 doentes com envolvimento ganglionar o RS < 18, apesar de se manter baixo o risco de mortalidade associada ao CM, verificou-se uma associação com a extensão de envolvimento ganglionar. Com base nos dados apresentados, de avaliação retrospectiva, o RS foi introduzido na prática clínica para doentes com CM RH+/HER2- e sem envolvimento ganglionar, ou com envolvimento ganglionar até 3 gânglios, com definição de *cutoffs* “comerciais” de: baixo risco < 18, risco intermédio 18-30, e alto risco > 30.

No grupo de RS intermédio persistiam dúvidas relativas ao benefício da associação de QT ao tratamento endócrino, cabendo ao clínico a decisão terapêutica com base em características da doente, da doença e da sua própria experiência. A necessidade de validação prospectiva do RS e a clarificação do impacto da QT no grupo de RS intermédio, levou ao estudo TAILORx (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*).<sup>13</sup> Neste estudo foram incluídas mais de 10.000 doentes com CM RH+/HER2- sem envolvimento ganglionar que cumpriam critérios para QT adjuvante de acordo com as *guidelines* NCCN em vigor na altura – tumor com 1.2 a 5.0 cm de qualquer grau ou CM com dimensão entre 0.6 e 1 cm de grau intermédio a alto. Para evitar o risco de subtratamento de doentes incluídas no ensaio, foram adoptados *cutoffs* diferentes dos avaliados retrospectivamente, assim optou-se por considerar apenas para tratamento endócrino doentes com RS < 11, considerando de risco intermédio os casos com RS entre 11 e 25 sendo estes randomizados para terapêutica endócrina isolada ou em associação a QT. Os primeiros resultados publicados em 2015 no NEJM apoiaram a validação do Oncotype DX na identificação de um grupo de 1626 doentes com baixo risco genómico (RS < 11),<sup>13</sup> tratado apenas com HT, com uma sobrevivência livre de recorrência à distância ou loco-regional de 98.7% e sobrevivência global de 98%, aos 5 anos. Numa

publicação posterior, em 2018, foram apresentados os resultados do TAILORx<sup>14</sup> relativamente ao grupo de risco intermédio, com RS entre 11 e 25, que de acordo com o estudo tinham sido randomizadas para tratamento exclusivo com terapêutica endócrina ou com QT associada à terapêutica endócrina. Na análise destes dados foi aparente que o tratamento endócrino não era inferior à associação com QT na sobrevivência livre de doença invasora, com a exceção do grupo de doentes com menos de 50 anos e com RS entre 16 e 25, em que era aparente algum benefício, com a associação de QT. Assim foram redefinidos os *cutoffs* para utilização do Oncotype na prática clínica, redefinindo o grupo de risco intermédio e estabelecendo diferentes limites em função da idade. De referir, que foi considerada que a indução de estado pós-menopausa pela QT, e não o efeito citotóxico directo, teria maior contribuição para o benefício da QT nas doentes mais jovens, dado que o benefício da associação de QT era mais relevantes em doentes entre os 40 e os 50 anos (particularmente entre os 45 e os 50 anos em que a indução do estado pós-menopausa pela QT é mais frequente) se pré-menopáusicas. Assim, foi redefinida a decisão com base na prática clínica, sendo que as doentes com CM sem envolvimento ganglionar e RH+/HER2-, não terão benefício com a associação de QT se: em qualquer idade se RS:0-10, se mais de 50 anos e RS:11-25; se menos de 50 anos e RS:11-25.

O ensaio clínico PlanB<sup>15</sup> incluiu doentes com CM com RH+/HER2- com envolvimento ganglionar ou sem envolvimento ganglionar de “alto risco” em que foi avaliado o RS, utilizando diferente *cutoff*: <12, 12-25, >25. Constatou-se em doentes clinicamente classificadas como de “alto risco” apenas 21% apresentavam RS > 11. O grupo de doentes com RS ≤ 11 foram apresentaram sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 94% apenas com HT, reforçando a ausência de benefício de QT adjuvante neste grupo de doentes, mesmo na presença de envolvimento ganglionar (máximo de 3 gânglios). O estudo RESPONDERx (*Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer*),<sup>16</sup> tem por objetivo avaliar o benefício de QT em doentes com CM RH+/HER2- e com envolvimento ganglionar até 3 gânglios e com RS ≤ 25, pela randomização destas doentes para tratamento com HT isolada ou com a associação de QT. Os resultados deste estudo poderão apoiar a utilização do Oncotype Dx em doente com envolvimento ganglionar até um máximo de 3 gânglios.

### **MammaPrint**

A “assinatura” MammaPrint inclui uma avaliação de 70 genes envolvidos na proliferação, invasão, metastização, integridade do estroma e angiogénese do tumor. Através da avaliação destes genes em tecido “fresco” ou parafinado é estabelecido um risco genómico - baixo ou alto - associado à recorrência da doença. Paralelamente classifica o tumor de acordo com o subtipo molecular intrínseco (Blueprint).

O estudo MINDACT (*Microarray In Node negative Disease may Avoid Chemotherapy*)<sup>17</sup> foi desenhado para validação prospectiva do teste genómico MammaPrint: incluiu mais de 6000 doentes com CM precoce em estadio T1-3 e N0-1, com avaliação de risco clínico pelo AdjuvantOnline! e risco genómico pelo MammaPrint. No caso de concordância risco genómico e risco clínico de baixo risco as doentes seriam tratadas apenas com HT, em caso de concordância com ambos de alto risco, seriam propostas também para QT, e em caso de discordância eram randomizadas para decisão de tratamento com ou sem associação de QT com base no risco genómico ou com base no risco clínico. Os resultados do estudo MINDACT<sup>17</sup> foram publicados no NEJM em 2016 e a avaliação de 1550 doentes consideradas de alto risco clínico e de baixo risco genómico mostrou que a sobrevivência livre de metastização à distância era de 94,7%, sem benefício com associação de QT à terapêutica endócrina. Estes dados foram usados para a introdução do MammaPrint na prática clínica como ferramenta na decisão do tratamento com QT em doentes com RH+/HER2- de alto risco clínico. A actualização dos resultados do estudo MINDACT após 8 anos de *follow-up* foi recentemente apresentada na ASCO2020.<sup>18</sup> Nesta actualização, o grupo de risco clínico alto e genómico baixo tratado com QT associada ao tratamento endócrino apresenta um benefício de 2.6% na sobrevivência livre de metastização à distância, que, segundo os autores, deve ser contraposta com os efeitos adversos condicionadas pelo tratamento. Pela análise de subgrupos é aparente que este benefício é muito reduzido em doentes pós-menopáusicas (0.2%+/-2.3%) enquanto em doentes pré-menopáusicas a diferença mostra-se clinicamente relevante (5%+/-2.8%). Este facto, também aparente na avaliação de subgrupos etários no estudo TAILORx para o teste Oncotype, poderá estar em relação com a indução de supressão ovárica pela QT, e não pelo efeito anti-tumoral. Recentemente foram apresentados no EBCC os resultados da uti-

lização de MammaPrint no grupo de doentes com carcinoma da mama tipo lobular<sup>19</sup>, que constitui cerca de 10% dos casos de CM. Outros testes como o Oncotype identificavam apenas 1-2% destes cancros de tipo lobular como de “alto risco”. No entanto, é expectável que 10-15% sejam efectivamente de “alto risco genómico” e associados a pior prognóstico. Esta assinatura de 70 genes classificou 16.2% dos casos de carcinoma lobular invasor como de “alto risco genómico”, comparativamente a 39.1% dos carcinomas ductais, e que se associavam a sobrevivência livre de doença semelhantes aos 5 anos de seguimento (84.6% para os de tipo lobular e 87.1% para os de tipo ductal) e de sobrevivência livre de metastização à distância (89.4% para os de tipo lobular e 92.3% para os de tipo ductal). De igual forma as estimativas de risco para os casos classificados como de “baixo risco genómico” eram semelhantes. Com base nestes resultados os autores concluem que esta ferramenta apresenta valor prognóstico para carcinomas da mama de tipo histológico lobular.

### **Prosigna**

A “assinatura” Prosigna é desenvolvida através de avaliação de 50 genes (PAM50) permite a classificação de acordo com o subtipo intrínseco – luminal A, luminal B, HER2+, “basal like”. Por outro lado, a integração do resultado deste perfil genómico PAM50 do tumor num algoritmo com o subtipo intrínseco, variáveis anatómicas (dimensão tumoral) e *score* de proliferação (estimado pela avaliação da expressão de múltiplos genes envolvidos na via da proliferação celular) estimar o ROR (Risk of Recurrence) com a atribuição de um valor numérico de uma escala de 0-100 que estima o risco de recorrência ao longo de 10 anos e que é possível categorizar em 3 grupos: baixo risco < 10%, risco intermédio: 10-20% e alto risco > 20%, com diferentes *cutoffs* para doentes sem envolvimento ganglionar e com envolvimento ganglionar entre 1 a 3 gânglios. A validação clínica do Prosigna foi realizada de forma retrospectiva pelo recurso à aplicação deste teste a tumores de doentes incluídas nos estudos ABCG8<sup>20</sup> e ATAC<sup>21</sup> (subgrupo TransATAC), num total superior a 2400 doentes pós-menopáusicas com CM precoce, todas com expressão de RH, 1768 doentes sem envolvimento ganglionar e 688 doentes com envolvimento ganglionar até 3 gânglios. As doentes deste estudo realizaram terapêutica endócrina durante 5 anos. A análise destes resultados confirmou que o teste acrescia informação prognóstica e

estabeleceu diferentes prognósticos para os dois subtipos luminais A e B. Actualmente no cálculo do ROR são incluídas variáveis clínicas, especificamente dimensão e envolvimento ganglionar para além da avaliação genómica. Relativamente ao envolvimento ganglionar, os *cutoffs* são diferentes para doentes N0 e N+ (1 a 3 gânglios).

Em resumo, a validação do Prosigna é puramente retrospectiva e prognóstica, sem valor na previsão de resposta à QT e sem evidência para doentes pré-menopáusicas. Por outro lado, contribui com o subtipo intrínseco na informação reportada. Tem vindo a ser incluído com maior frequência na prática clínica na decisão relativa à indicação para QT adjuvante em doentes com RH+/HER2-.

### **EndoPredict**

O teste Endopredict (EPc) da Myriad Genetics engloba a avaliação de 12 genes no RNA – 8 genes “alvo”, 3 genes de “normalização” e 1 gene de controlo – para criar um *score* molecular que quando combinado com características clínicas do tumor (dimensão e envolvimento ganglionar) estima a recorrência à distância aos 10 anos (EPclin). De acordo com o *score* obtido distinguem-se 2 grupos: baixo risco e alto risco. A sua validação clínica, realizada de forma retrospectiva, teve por base a sua aplicação em tumores de doentes incluídas no estudo GEICAM 9906<sup>22</sup> que incluiu doentes com RH+/HER2-, tratados com QT (doentes randomizadas para FEC *versus* FEC-Docetaxel) e HT adjuvante. Foi também avaliado o papel deste teste genómico nos estudos ABCSG6<sup>23</sup> e ABCSG8<sup>24</sup> que globalmente incluíram mais de 1700 doentes tratados apenas com terapêutica endócrina adjuvante. No estudo GEICAM 9906<sup>22</sup> foi confirmado o *score* EP com factor independente de prognóstico, em doentes com envolvimento ganglionar, mas não preditivo de resposta a QT com ou sem taxano. Para além de estimar o risco de recorrência o EPclin mostrou valor preditivo de risco de recorrência tardia, entre os 5 e os 15 anos após o diagnóstico, pelo que pode ser utilizado para suporte da decisão de prolongar a terapêutica endócrina para além dos 5 anos.

### **Breast Cancer Index**

O Breast Cancer Index (BCI) analisa a actividade de 7 genes no tecido tumoral e é preditivo em doentes com CM sem envolvimento ganglio-

nar e com expressão de RH, do risco de recorrência, precoce e tardio (5 a 10 anos após o diagnóstico). O resultado do teste apoia a decisão de prolongar, ou não, a HT após 5 anos e até aos 10 anos, em função do benefício esperado com este tratamento, tendo em conta o estimado risco de recorrência. A sua validação tem por base estudos retrospectivos, em que foram consideradas doentes pré e pós-menopausadas, sem envolvimento ganglionar ou com envolvimento ganglionar até um máximo de 3 gânglios. Na sua aplicação a tumores de doentes incluídas no estudo Estocolmo,<sup>25</sup> no grupo de doentes randomizadas para tratamento com tamoxifeno adjuvante, verificou-se que no grupo em que com o teste era identificado “alto risco” de recorrência havia benefício estatisticamente significativo com este tratamento, ao contrário de doentes classificadas como de “baixo risco” em que a terapêutica endócrina não se associava a benefício. A validação do teste foi também avaliada no estudo MA 17<sup>26</sup>, no benefício com tratamento endócrino para além dos 5 anos se confirmou em doentes de “alto risco”. Igualmente no estudo aTTom<sup>27</sup> em que as doentes classificadas como de “alto risco” tiveram benefício com a terapêutica endócrina “extended” com tamoxifeno até aos 10 anos, o que não se verificou no grupo classificado como de “baixo risco”.

## **II. Qual a aplicação do teste genómico na prática clínica?**

O valor prognóstico da biologia tumoral, objectivada pela avaliação por teste genómico, suportou a inclusão do seu resultado no estadiamento TNM (*AJCC 7th edition*) do CM até 5 cm de maior dimensão (T1 ou T2) e sem envolvimento ganglionar (N0) em associação às características anatómicas.

Não estão disponíveis muitos estudos que comparem as diferentes assinaturas genómicas. Já está bem estabelecido que a classificação de cada tumor de acordo com o risco de recorrência difere entre as diferentes assinaturas genómicas, não havendo sobreposição de resultados. No entanto é necessário realçar que os diferentes testes genómicos, embora todos com valor prognóstico, não foram estudados para responder exactamente à uma mesma pergunta, pelo que não poderão ser directamente comparados.

<b>Oncotype Dx</b>	Estima o risco de recorrência de CM precoce com RH+/HER2-, em doente sem envolvimento ganglionar, assim como o potencial benefício com QT adjuvante.
<b>MammaPrint</b>	Estima o risco genómico de recorrência em doentes com CM precoce RH+/HER2- (até 3 gânglios metastizados)
<b>Prosigna (PAM50)</b>	Estima do risco de recorrência, em doentes pós-menopáusicas, com CM precoce RH+/HER2- (até 3 gânglios metastizados) nos 10 anos após o diagnóstico e após 5 anos de terapêutica endócrina adjuvante
<b>EPic</b>	Estima o risco de recorrência tardia em doentes com CM precoce RH+/HER2- sem envolvimento ganglionar ou até 3 gânglios metastizados
<b>BCI</b>	Estima o risco de recorrência em doente com CM precoce RH+/HER2-, sem envolvimento ganglionar, 5 a 10 anos após o diagnóstico e o potencial benefício de 5 anos adicionais de terapêutica endócrina.

**Tabela 1:** Indicação para a utilização de diferentes estudos genómicos no CM precoce

A avaliação dos resultados de 6 assinaturas prognósticas – CTS, IHC, RS, ROR, BCI e EPclin, com base no estudo TrasnATAC, foi publicada por SestaK.<sup>28</sup> Estes resultados mostraram que, em relação ao risco de recorrência entre os 0 e os 10 anos e no grupo sem envolvimento ganglionar, todas as assinaturas apresentavam valor prognóstico, com particular destaque para a ROR, BCI e EPclin que se destacavam no valor prognóstico a curto e a longo prazo. Por outro lado, no grupo de doentes com envolvimento ganglionar, entre 1 a 3 gânglios, a informação prognóstica independente de outros factores foi limitada para todas as assinaturas genómicos, embora o BCI e o EPclin apresentem neste âmbito maior valor. O estudo Optima (*Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multiparameter Analysis*) randomiza doentes para tratamento com base na prática clínica para QT *versus* tratamento com base no resultado de estudos genómicos pré-determinado. Este estudo, que tem por base que todas as doentes que ainda se encontra a decorrer, mas irá contribuir com mais informação sobre testes genómicos no CM precoce.

Actualmente o recurso ao teste genómico na árvore de decisão clínica em doentes com CM luminal HER2 negativo, deve ter em conta características da doente, nomeadamente idade, comorbilidades e preferências (nomeadamente a concordância em prosseguir tratamento de QT), e da doença especificamente dimensão do tumor, envolvimento ganglionar,

e características biológicas como o grau de diferenciação, a quantificação da expressão de RH e a estimativa da proliferação através do valor do Ki67. De forma generalizada esta ferramenta fica reservada, de acordo com a indicação de cada teste, para situações em que a utilização da QT é considerada com base nas características clínicas, mas em que persistem dúvidas do seu real benefício ou para apoiar a decisão de prolongar, ou não, HT para além dos 5 anos. O impacto económico da introdução na rotina é significativo, e os resultados da avaliação em diferentes estudos tem sido variável, deve ser balanceado com o indiscutível benefício de resgatar doentes de “baixo risco” ao tratamento de QT com impacto positivo muito para além do económico.

## Referências / Bibliografia

1. Global Cancer Observatory <https://gco.iarc.fr/>
2. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30: 1194-1220. (2019).
3. NCCN Guidelines [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
4. Changjun Wang, Chang Chen, et al. Validation of CTS5 model in large-scale breast cancer population and the impact of menopausal and HER2 status on its prognostic value. *Sci Rep.* 10: 4660. Changjun Wang, Chang Chen, et al (2020).
5. Cheang MCU, Bliss JM, Viale G, et al. Evaluation of applying IHC4 as a prognostic model in the translational study of Intergroup Exemestane Study (IES): PathIES. *Breast Cancer Res Treat.* 168(1):169-178. doi:10.1007/s10549-017-4543-7 (2018).
6. Baehner, Frederick L. The analytical validation of the Oncotype DX Recurrence Score assay. *Ecancermedalscience* vol. 10 675. 26 Sep. doi:10.3332/ecancer.2016.675 (2016).
7. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 4(3):256-269. doi:10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04 (2015).
8. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen Treated Node-Negative Breast Cancer *N Engl J Med.* (2004).
9. Soonmyung Paik, Gong Tang, Steven Shak, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer *Journal of Clinical Oncology* 24:23, 3726-3734 (2006).
10. Albain K, Barlow W, Shak S, et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor- Positive Breast Cancer *Lancet Oncol.* (2010).
11. Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol.*; 37(4):404-410. doi:10.1097/COC.000000000000086 (2014).
12. Habel, L.A., Shak, S., Jacobs, M.K. et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 8, R25. <https://doi.org/10.1186/bcr1412> (2006).
13. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. Joseph A. Sparano, M.D., Robert J. Gray, Ph.D., Della F, et al. November 19, *N Engl J Med* 2015; 373:2005-2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1510764 (2015).
14. Joseph A. Sparano, M.D., Robert J. Gray, Ph.D., Della F, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710 (July 12, 2018).
15. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, et al. Group PlanB Investigators. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 1;37(10):799-808. doi: 10.1200/JCO.18.00028. Epub. PMID: 30785826. (2019 Feb 20).
16. Jaseem J, Fisher CM, Amini A, et al. The 21-Gene Recurrence Score Assay for Node-Positive, Early-Stage Breast Cancer and Impact of RxPONDER Trial on Chemotherapy Decision-Making: Have Clinicians Already Decided? *J Natl Compr Canc Netw*;15(4):494-503. doi: 10.6004/jnccn.2017.0049. PMID: 28404760. (2017 Apr).
17. F. Cardoso, M.D., L.J. van't Veer, Ph.D., J Bogaerts, Ph.D. 70-Gene Signature as an Aid

- to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. F. Cardoso, M.D., L.J. van't Veer, Ph.D., J. Bogaerts, Ph.D. August 25, 2016 *N Engl J Med*; 375:717-729. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253(2016).
18. F. Cardoso, L. van 't Veer, C. Poncet, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* . 38:15\_suppl, 506-506 (2020).
  19. O Metzger, F Cardoso, C. Poncet. Clinical Utility of MammaPrint testing in Invasive Lobular Carcinoma: Results from the MINDACT phase III trial. *EJC vol138 Suppl 1, S5-S6*, (Oct 01.2020).
  20. Gnant M, Filipits M, Greil R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.*;25(2):339-345. (2014).
  21. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol.*28(11):1829-1834. (2010).
  22. Martin M, Brase JC, Calvo L, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res.*16(2):R38. doi: 10.1186/bcr3642. PMID: 24725534; PMCID: PMC4076639. (2014 Apr 12).
  23. Sestak, I., Martín, M., Dubsy, P. et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 176, 377–386. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05226-8> (2019).
  24. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):640-7. doi: 10.1093/annonc/mds334. Epub. PMID: 23035151; PMCID: PMC3574544. (2012 Oct 3).
  25. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies earlystage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 1;19(15):4196-205. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0804. Epub. PMID: 23757354. (2013 Jun 11).
  26. Sanft T, Aktas B, Schroeder B, et al. Prospective assessment of the decision-making impact of the Breast Cancer Index in recommending extended adjuvant endocrine therapy for patients with early-stage ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*154(3):533-541. doi:10.1007/s10549-015-3631-9 (2015).
  27. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 30(11):1776-1783. doi: 10.1093/annonc/mdz289. PMID: 31504126; PMCID: PMC6927322. (2019 Nov 1).
  28. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*4(4):545–553. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5524 (2018).

# 5

---

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA NEOPLASIA DA MAMA

*Miguel Esperança Martins - Helena Luna Pais - Leonor Abreu Ribeiro*

### **Incidência e Prevalência**

A neoplasia da mama corresponde à patologia oncológica mais frequentemente diagnosticada em mulheres, sendo igualmente a principal causa de morte atribuível a doença oncológica dentro deste grupo populacional.<sup>1</sup>

Em 2018, globalmente, o número de diagnósticos de neoplasia da mama no sexo feminino ascendeu a 2,1 milhões, verificando-se, em média, a existência de um novo diagnóstico de neoplasia da mama a cada 18

segundos. A prevalência estimada a 5 anos de neoplasia da mama foi de 6 875 099 casos globalmente<sup>2</sup> e de 1 814 572 casos na Europa<sup>3</sup> em 2012, traduzindo uma tendência de permanente crescimento. Também a incidência global da neoplasia da mama tem evoluído num sentido crescente com incrementos anuais na ordem dos 3,1%, com valores que progrediram de 641 000 casos em 1980 para mais de 1,6 milhões de casos em 2010.<sup>4</sup>

O aumento da incidência de neoplasia da mama é produto da expansão da cobertura e melhoria da qualidade do rastreio por mamografia, e do crescimento da sobrevivência global da população. A prevalência da neoplasia da mama tem, concomitante e paralelamente, aumentado face à referida evolução crescente da incidência e à melhoria dos resultados das estratégias terapêuticas, cada vez mais optimizadas, com consequente crescente individualização do tratamento.<sup>5,6</sup>

## **Factores de Risco**

Os principais factores de risco para o desenvolvimento de neoplasia da mama podem ser divididos em dois grandes grupos, englobando o primeiro, factores associados a predisposição genética, e o segundo, factores ambientais e associados a estilo de vida como referido previamente neste manual.

No que concerne à predisposição genética importa referir, primeiramente, que cerca de 10% da totalidade das neoplasias da mama podem ser classificadas como hereditárias, estando associadas a história familiar. Indivíduos com um familiar em primeiro grau com história de diagnóstico de neoplasia da mama apresentam um elevado risco relativo (cerca de 3%) de neoplasia da mama em idade precoce (antes dos 35 anos de idade). A mutação de dois genes onco-supressores (envolvidos nos mecanismos de reparação do DNA) de alta penetrância, os genes BRCA1 (17q21) e BRCA2 (13q13), apresenta um padrão de transmissão autosómico dominante (perda de função > *missense*), estando associada a um risco cumulativo médio de desenvolvimento de neoplasia da mama aos 80 anos de 72 e 69% respectivamente. O risco relativo de desenvolvi-

mento de neoplasia da mama em homens com mutação do gene BRCA2 é de 6%. Entre mutações e rearranjos genéticos foram já descritas mais de 2000 alterações distintas dos genes BRCA, cuja prevalência é altamente variável consoante diversos factores, nomeadamente a etnia. Diversas mutações de linha germinativa de outros genes envolvidos na reparação do DNA e na manutenção da integridade genómica estão comprovadamente ligadas, embora em menor grau do que as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, a um aumento do risco de neoplasia da mama hereditária. Destacam-se, neste âmbito, mutações dos genes ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, e TP53.<sup>6</sup>

No que concerne a fatores ambientais e associados a estilo de vida há a destacar a exposição prolongada a estrogénios (endógenos e exógenos, incluindo a terapêutica de substituição hormonal prolongada), a baixa fertilidade/paridade, a alta densidade mamária, a história de hiperplasia atípica, a exposição a radiação ionizante, a dieta ocidental, a obesidade e o consumo de bebidas alcoólicas.<sup>5,6</sup>

Cerca de 20% da totalidade dos casos de neoplasia da mama pode ser atribuído a fatores de risco modificáveis, como a obesidade, o sedentarismo, e o consumo de álcool, existindo, conseqüentemente, um potencial de redução da carga da doença com a adoção de estilos de vida saudáveis.<sup>6</sup> É neste âmbito que ganha real dimensão o propósito da prevenção primária, que visa modular estes fatores de risco por forma a reduzir a incidência da neoplasia da mama.

### **Rastreio Populacional**

O diagnóstico atempado é crucial para a adoção precoce de medidas dirigidas, potenciando o sucesso da abordagem terapêutica do doente. Cerca de 70 a 80% dos casos de doença em estádios iniciais (doença localizada) são curáveis, facto que sublinha ainda mais a importância de um diagnóstico certo e precoce.<sup>6</sup>

Neste sentido, a definição de orientações para um adequado rastreio populacional assume particular preponderância e pertinência.

O rastreio populacional deve, por definição, permitir a detecção da doença, para a qual exista desejavelmente tratamento eficaz, em estágio precoce utilizando um teste não-invasivo, preciso e aceitável pelos indivíduos que a ele serão submetidos.

O rastreio populacional da neoplasia da mama baseado na realização de mamografia constitui uma estratégia de prevenção secundária que tem como principal objectivo a detecção da doença numa fase precoce da sua história natural permitindo maximizar o potencial de sucesso da sua abordagem terapêutica. Não existe, no entanto, um consenso relativamente à magnitude do grau de redução da mortalidade por neoplasia da mama associada ao rastreio por mamografia dada a grande disparidade dos resultados reportados.<sup>5</sup> A título de exemplo, uma revisão britânica que englobou múltiplos ensaios clínicos aleatorizados que se debruçaram precisamente sobre esta temática reportou uma redução de risco relativo de mortalidade por neoplasia da mama nos doentes submetidos a rastreio por mamografia de cerca de 20%.<sup>7</sup>

A *European Commission Initiative on Breast Cancer* (ECIBC) produziu diversas recomendações baseadas na evidência para o rastreio da neoplasia da mama por mamografia. O grupo para o qual a recomendação de rastreio por mamografia tem evidência mais sólida e consistente é o composto por mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos de idade. A evidência da eficácia do rastreio por mamografia é mais limitada no grupo das mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 49 anos de idade, especialmente para a faixa etária dos 40 aos 44 anos de idade. Estas foram igualmente as conclusões do relatório elaborado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) em 2015.<sup>5</sup>

Existe um amplo debate subordinado à potencial sobreposição dos riscos associados ao rastreio por mamografia relativamente aos benefícios que lhe estão adstritos. O principal risco do rastreio por mamografia consiste na existência de falsos positivos, variando a frequência dos mesmos com a frequência com que o rastreio é feito e com as condições do sistema de saúde em que é realizado esse mesmo rastreio. Concomitantemente, o “sobre-diagnóstico” (um excesso, epidemiologicamente provado, de neoplasias da mama diagnosticadas a partir de rastreio, que não teriam

emergido em termos de expressão clínica no decorrer da vida dos indivíduos diagnosticados), é intrínseca e metodologicamente desafiante de quantificar, sendo igualmente um risco de capital importância na medida em que provavelmente conduz também a um “sobre-tratamento” neste contexto patológico.<sup>6</sup> Importa ainda sublinhar outros potenciais riscos, nomeadamente a exposição a radiação, a dor, a ansiedade e outros efeitos psicológicos deletérios que podem estar associados ao rastreio por mamografia.<sup>8</sup>

É recomendável, no caso de mulheres com um risco de desenvolvimento de neoplasia da mama superior ao da população geral face a factores genéticos predisponentes (e/ou radioterapia torácica prévia em contexto de linfoma de Hodgkin progressivo<sup>8</sup>), uma estratégia de rastreio mais apertada, sendo o mesmo mais frequente e com recurso a métodos diagnósticos adicionais. Em mulheres com história familiar de neoplasia da mama, com ou sem mutações dos genes BRCA 1/2 comprovadas, é recomendável a adição de ressonância magnética mamária à mamografia enquanto parte integrante do rastreio, sendo igualmente recomendável a realização do referido rastreio com periodicidade anual. A medida ante descrita aumenta a sensibilidade do rastreio e permite a detecção da doença em estádios mais precoces e favoráveis do que se o rastreio for apenas composto pela mamografia conforme convencionalmente preconizado. No entanto, não é ainda claro o efeito da referida medida em termos de redução de mortalidade por neoplasia da mama neste grupo específico.<sup>5,6</sup>

A utilização de outros métodos imagiológicos como a ecografia mamária, a ressonância magnética mamária e a tomossíntese mamária digital é indicada no rastreio de mulheres com alta densidade de tecido mamário, nas quais existe um significativo aumento de tecido glandular na mamografia convencional, em virtude de aumentar a taxa de detecção de neoplasia da mama, embora o seu efeito na mortalidade também não seja ainda conhecido.<sup>6</sup>

A utilização de outras modalidades de rastreio mais recentes, como é o caso da termografia, dos métodos de imagem gamma específicos de mama, e da mamografia por emissão de positrões não está ainda sustentada por evidência científica suficiente.<sup>5,8</sup>

Dos 28 países da União Europeia, 25 têm programas de rastreio populacional baseados na realização de mamografia tendo como objectivo a deteção de neoplasias num estadio pré-clínico.<sup>5</sup>

Deste modo, as recomendações (europeias) para o rastreio da neoplasia da mama passam pela realização de mamografia regular (anual ou bianual) em mulheres com idade compreendida entre os 50 e os 69 anos de idade [I, A], podendo a mamografia ser feita regularmente também em mulheres com idade compreendida entre os 40 e os 49 anos de idade, e entre os 70 e os 74 anos de idade, embora a evidência do seu benefício não seja tão clara nestes grupos etários [II, B]. Em mulheres com história familiar de neoplasia da mama, com mutações dos genes BRCA 1/2 ou sem essas mutações, a ressonância magnética mamária anual e a mamografia anual (concomitante ou alternadamente) são recomendadas [III, A].<sup>5</sup>

Paralelamente, as recomendações nacionais para o rastreio da neoplasia da mama definem: ausência de recomendação de mamografia de rastreio para mulheres com idade inferior a 50 anos de idade sem risco aumentado de neoplasia da mama (Grau de Recomendação I); recomendação de mamografia de rastreio a cada dois anos para mulheres com idade compreendida entre os 50 e os 69 anos de idade (Grau de Recomendação I), podendo neste grupo etário a ecografia mamária ser útil como complemento às mamografias de rastreio nas mulheres com densidade mamária elevada ou prótese mamária (Grau de Recomendação I); recomendação de mamografia de rastreio a cada dois ou três anos para mulheres com idade superior a 69 anos de idade (Grau de Recomendação I); recomendação de rastreio anual com ressonância magnética mamária combinada com mamografia para mulheres com neoplasia da mama familiar, com ou sem mutação dos genes BRCA (Grau de Recomendação I).<sup>9</sup>

## **Abordagem Diagnóstica Inicial**

Mulheres com sintomas mamários, tais como nódulo palpável, corrimento mamilar com ou sem sangue, dor localizada, ou alterações cutâneas, requerem avaliação diagnóstica apropriada tal como mulheres com rastreio mamográfico positivo.<sup>6</sup>

O diagnóstico de cancro da mama baseia-se no exame objectivo em combinação com técnicas de imagem e é confirmado por abordagem histológica (Tabela1). O exame objectivo inclui palpação bimanual mamária e dos gânglios linfáticos loco-regionais, bem como toda a restante observação física, com especial atenção para o osso, fígado e pulmões, sendo que o exame neurológico deve ser realizado apenas na existência de sintomas ou sinais desse mesmo foro; a avaliação do estado de saúde geral inclui a investigação da doença à distância (analítica e imagiológica, novamente com atenção para o osso, fígado e pulmões).<sup>5</sup>

<b>Estado de saúde geral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História</li> <li>• Status Hormonal</li> <li>• Exame físico</li> <li>• Avaliação analítica</li> <li>• Avaliação da função renal, hepática e cardíaca (em doentes candidatos a tratamento com antraciclina e/ou trastuzumab), fosfatase alcalina e cálcio</li> </ul>
<b>Tumor primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame objectivo</li> <li>• Mamografia</li> <li>• Ecografia mamária</li> <li>• RM mamária em casos seleccionados</li> <li>• Biópsia com caracterização histológica da morfologia e perfil molecular da doença (grau, RE, RP, HER2 e Ki67)</li> </ul>
<b>Avaliação loco-regional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame objectivo</li> <li>• Ecografia</li> <li>• Biópsia guiada por ecografia (se alterações suspeitas)</li> </ul>
<b>Avaliação à distância</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame físico</li> <li>• Avaliação imagiológica complementar apenas indicada em casos de elevada carga tumoral, biologia agressiva ou sintomas/alterações analíticas sugestivos de doença metastática</li> </ul>

Legenda: RE, receptores de estrogénio; RP, receptores de progesterona; HER2, human epidermal growth factor 2; RM, Ressonância magnética

**Tabela1:** Abordagem diagnóstica de cancro da mama precoce (adaptado de Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019)

## Exames Complementares de Diagnóstico

Os exames de imagem recomendados incluem mamografia bilateral e ecografia mamária e dos gânglios linfáticos loco-regionais. A realização de ressonância magnética mamária não está recomendada por rotina, mas deve ser considerada nos seguintes casos:

- neoplasia da mama familiar associado a mutação BRCA [I, A];

- neoplasia lobular [I, A];
- mamas densas [II, B];
- suspeita de multifocalidade/multicentricidade [I, A];
- grandes discrepâncias entre os exames de imagem e o exame objectivo [III, B];
- antes da terapêutica neoadjuvante e para avaliar a resposta a esta terapêutica [II, A];
- quando os achados dos exames de imagem convencionais são inconclusivos [III, A];
- também pode ser considerada no caso de próteses mamárias.<sup>5</sup>

Estão em desenvolvimento novas técnicas de imagem que permitem aumentar a sensibilidade diagnóstica, sobretudo em doentes com estroma mamário de elevada densidade. Estas são as seguintes: mamografia tridimensional (tomossíntese), ecografia 3D, elastografia e mamografia espectral. Ainda nenhuma destas técnicas está implementada por rotina.

Metástases assintomáticas são raras e a maioria dos doentes não beneficia de doseamento de marcadores tumorais e de estadiamento imagiológico [III, D]. Está recomendada avaliação analítica simples (contendo hemograma completo, função renal e hepática, fosfatase alcalina e cálcio) antes da cirurgia e da terapêutica neoadjuvante [V, A].

Deve considerar-se a realização de tomografia computadorizada toraco-abdominal e cintigrafia óssea para doentes com:

- axila positiva;
- tumores grandes (ex. >5 cm);
- biologia agressiva (p. ex carcinoma lobular pleiomórfico, carcinoma metaplásico de alto grau, carcinoma micropapilar)
- sinais, sintomas ou achados laboratoriais sugerindo a presença de metástases [III, A].<sup>5</sup>

Pode ser útil a utilização de PET-TC quando os exames convencionais são inconclusivos.

Deve ser pedido controlo analítico com doseamento, em *baseline*, de pelo menos um biomarcador cardíaco – troponina de alta sensibilidade I ou

T ou péptido natriurético – e ecocardiograma transtorácico previamente ao início de terapêutica com antraciclinas, trastuzumab, pertuzumab, e agentes de imunoterapia como o atezolizumab dado o seu potencial cardiotóxico. O electrocardiograma é também um instrumento que se reveste de capital importância, particularmente antes do início de terapêutica com inibidores das ciclinas (pelo risco de prolongamento do intervalo QT que lhes está associado).<sup>5,6,10</sup>

## **Avaliação Anátomo-Patológica**

Além das técnicas de imagem, a avaliação da doença pré-tratamento inclui exame anátomo-patológico do tumor primário e citologia/histologia dos gânglios axilares se estes apresentarem características suspeitas. O diagnóstico histológico baseia-se numa “core needle biopsy” preferencialmente obtida por técnica ecográfica.<sup>5</sup> É sempre necessária uma amostra do tecido tumoral para estabelecer o diagnóstico histológico antes de se iniciar qualquer tipo de tratamento. Nos casos em que se considera realização de quimioterapia neoadjuvante é mandatória a realização de uma biópsia para confirmação do diagnóstico de doença invasiva e para avaliação dos biomarcadores [I, A]. Está recomendada a realização de 2 a 3 punções. No caso de tumores multifocais ou multicêntricos todas as lesões devem ser biopsadas [I, A]. Deve ser feita marcação do leito tumoral com clip cirúrgico para assegurar a ressecção do local correto e permitir a avaliação anátomo-patológica da peça operatória [V, A]. Também devem ser submetidos a biópsia (maioritariamente biópsia aspirativa) e marcação com clip os gânglios linfáticos com características suspeitas [III, A].

A utilização de relatórios de anatomia patológica estandardizados com *checklist* é altamente recomendada.<sup>6</sup> O relatório anátomo-patológico deve incluir a presença ou ausência de carcinoma ductal *in situ* (DCIS), o tipo histológico (de acordo com a classificação da WHO), grau, avaliação imuno-histoquímica (IHQ) dos receptores de estrogéneo (RE) e, para tumores invasivos, avaliação por IHQ de receptores de progesterona (RP) e expressão HER2 ou amplificação do gene HER2. A amplificação do gene HER2 pode ser determinada directamente a

partir da amostra tumoral utilizando hibridização *in situ* (ISH), substituindo a IHQ ou adicionalmente para tumores com score de IHQ ambíguo [II, B].<sup>5</sup>

## Subtipos Intrínsecos

Com o objetivo de estabelecer o prognóstico e ajudar na decisão da estratégia terapêutica, os tumores devem ser agrupados em subtipos intrínsecos de acordo com os dados da histologia e IHQ (Tabela 2).

Subtipo intrínseco	Definição clínico-patológica
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positivo</li> <li>• HER2 negativo</li> <li>• Ki67 baixo<sup>1</sup></li> <li>• RP elevado<sup>2</sup></li> <li>• Assinatura molecular de baixo risco (se disponível)</li> </ul>
Luminal B	<p>“Luminal B-like (HER2-negativo)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positivo</li> <li>• HER2 negativo</li> <li>• Ki67 elevado ou RP baixo</li> <li>• Assinatura molecular de alto risco (se disponível)</li> </ul> <p>“Luminal B – like (HER2-positivo)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RE positivo</li> <li>• HER-2 positivo</li> <li>• Qualquer Ki67</li> <li>• Qualquer status RP</li> </ul>
Her2	<p>“HER2 positivo (nao-luminal)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 positivo</li> <li>• RE e RP ausentes</li> </ul>
“Basal-like”	<p>“Triplo negativo”<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RP e RP ausentes</li> <li>• HER2 negativo</li> </ul>

**Tabela2:** Subtipos intrínsecos de neoplasia da mama (adaptado de ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019)  
Legenda:

<sup>1</sup> Ki-67 deve ser interpretado de acordo com os valores do laboratório local, ex: se o laboratório tiver score mediano de Ki67 de 20%, valores de 30% são considerados elevados e valores de 10% são considerados baixos.

<sup>2</sup> O valor de cut-off sugerido é de 20%.

<sup>3</sup> Existe uma sobreposição de 80% entre “triplo negativo” e o subtipo intrínseco “basal”, mas o “triplo negativo” também inclui alguns subtipos histológicos especiais tais como carcinoma com estroma linfocítico (previamente medular), carcinoma secretório, carcinoma metaplásico de baixo grau e carcinoma adenóide quístico.<sup>5</sup>

Deve ser oferecido aconselhamento genético e teste de mutações germinativas BRCA1 e BRCA 2 em doentes com neoplasia da mama nas seguintes situações:

- história familiar de neoplasia da mama, ovário, pâncreas e/ou neoplasia da próstata metastático;
- diagnóstico de neoplasia da mama antes dos 50 anos;
- diagnóstico de neoplasia da mama triplo negativo antes dos 60 anos;
- história pessoal de neoplasia do ovário, segunda neoplasia da mama ou sexo masculino [II, A].

O score de TIL (“tumour infiltrating lymphocytes”) tem valor prognóstico e pode ser utilizado para acrescentar informação, contudo não deve ser utilizado para decisões acerca do tratamento.<sup>5</sup>

## **Perfis de Expressão Genética**

Os perfis de expressão genética validados podem ser utilizados para obter informação prognóstica adicional e/ou informação preditiva ajudando à decisão acerca da instituição de quimioterapia adjuvante.

Os perfis de expressão genética como o MammaPrint (Agendia, Amsterdão, Holanda), Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA), Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) e Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA), fornecem-nos informação complementar que prediz o benefício da quimioterapia adjuvante. Todos excepto o MammaPrint foram desenhados para doentes com RE positivos.<sup>5,6</sup>

## Referências/Bibliografia

1. Chalasani, P. Breast Cancer: Practice Essentials, Background, Anatomy. <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview>. [Última vez acedido a 10 de Março de 2020].
2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6): 394–424. (2018).
3. ECIS—European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. [Última vez acedido a 10 de Março de 2020].
4. Bray, F. et al. Cancer Incidence in Five Continents: inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer.* 137:2060–2071. (2015).
5. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology.* 30: 1194–1220. (2019).
6. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J. et al. Breast Cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 5, 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>. (2019).
7. Independent, U. K. Panel on breast cancer screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012. 380: 1778–1786.
8. McDonald, E., Clark, A., Tchou, J., et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 57: 9S–16S. (2016).
9. Abreu de Sousa, J., Bernardes, J., Dessai, R., Guerra, F. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina – Norma N° 51/2011 Direcção Geral da Saúde. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0512011-de-27122011-jpg.aspx>. [Última vez acedido a 10 de Março de 2020].
10. Zamorano, J.L., Lancelotti, P., Muñoz, D.R., Aboyans, V. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for PracticeGuidelines. *European Heart Journal.* 37: 2768 –2801. (2016).

# 6

---

## ESTADIAMENTO

*Andreia Cruz - Ana Ferreira*

O estadiamento do carcinoma da mama deve ser realizado de acordo com a oitava edição do sistema TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC), e pode ser definido clinicamente (cTNM), após tratamento cirúrgico (pTNM), ou após tratamento neoadjuvante (ypTNM) (tabela 1).<sup>1,2,6</sup>

Este sistema de estadiamento inclui, atualmente, para além dos dados anatómicos (tabela 2), informação prognóstica relacionada com a biologia do tumor (grau, expressão de recetores de estrogénio e progesterona, HER2 e testes genéticos se aplicáveis e disponíveis) (tabela 3).

### **Avaliação do tumor primário (T)<sup>3,4,5</sup>**

No carcinoma da mama a avaliação do tumor primário refere-se ao tamanho e extensão do tumor.

## **Avaliação clínica (cT)<sup>3,4,5</sup>**

A avaliação clínica do tumor primário deve ser realizada em todos os doentes e deve incluir:

- palpação bimanual e bilateral das mamas e áreas ganglionares regionais;
- mamografia bilateral;
- ecografia mamária bilateral e das áreas ganglionares regionais;
- biópsia por agulha grossa (2-3 fragmentos) de todos os nódulos suspeitos, com definição do tipo histológico e grau, e determinação por imunohistoquímica da expressão de recetores de estrogénio, recetores de progesterona (se carcinoma invasor), HER2 (se carcinoma invasor, e com análise por hibridização *in situ*, se necessário) e Ki67.

Deve ser considerada a realização de ressonância magnética nuclear (RMN) da mama se:

- história familiar de carcinoma da mama associada a mutação BRCA;
- carcinoma lobular;
- mama densa;
- suspeita de tumor multifocal/multicêntrico;
- discrepância entre exame objetivo e imagem;
- antes do tratamento neoadjuvante e para avaliação de resposta ao mesmo;
- exames de imagem convencionais inconclusivos (por exemplo, perante gânglios axilares positivos, sem identificação de tumor primário na mama);
- existência de implantes mamários.

## **Avaliação patológica (pT)<sup>3,4,5</sup>**

A avaliação patológica do tumor primário deve incluir:

- definição do número, localização e diâmetro máximo dos tumores na peça cirúrgica, do tipo histológico e grau;
- avaliação das margens cirúrgicas, incluindo a localização, distância mínima e presença de carcinoma ductal *in situ* (CDIS);
- avaliação de invasão vascular;

- determinação por imunohistoquímica da expressão de recetores de estrogénio, recetores de progesterona (se carcinoma invasor), HER2 (se carcinoma invasor, e com análise por hibridização *in situ*, se necessário) e Ki67, se não realizada na avaliação clínica;
- determinação por imunohistoquímica da expressão de recetores de estrogénio, e recetores de progesterona (se carcinoma invasor), se negativos na avaliação clínica, dada a possível heterogeneidade tumoral;
- determinação por imunohistoquímica do status HER2 (com análise por hibridização *in situ*, se necessário), se positiva na avaliação clínica mas o resultado patológico mostrar carcinoma invasor sem outra especificação (SOE), grau 1, recetores de estrogénio e recetores de progesterona positivos (incluindo tipos especiais como tubular, mucinoso, cribiforme) ou carcinoma adenóide cístico ou carcinoma secretor (ambos, habitualmente, triplo negativos).

### **Avaliação após tratamento neoadjuvante (ypT) <sup>3,4,5</sup>**

Após tratamento neoadjuvante, deve ser acrescentada à avaliação patológica supracitada, a avaliação da resposta à quimioterapia e a doença residual, incluindo a presença de CDIS. A classificação deve basear-se no maior foco de carcinoma invasor residual.

### **Avaliação de gânglios regionais (N) <sup>3,4,5</sup>**

A avaliação de gânglios regionais inclui a avaliação de gânglios axilares, supraclaviculares e da cadeia mamária interna ipsilateral. Os gânglios intramamários são considerados como axilares, para categorização do N.

### **Avaliação clínica (cN) <sup>3,4,5</sup>**

Na avaliação clínica, para além da palpação bimanual e bilateral, e da ecografia das áreas ganglionares regionais, deve ser solicitada biópsia citológica ou histológica guiada por ecografia dos gânglios suspeitos.

## **Avaliação patológica (pN)** <sup>3,4,5</sup>

A avaliação patológica dos gânglios regionais deve ser realizada por:

- biópsia de gânglio sentinela, se axila clinicamente negativa, não sendo necessária outra intervenção cirúrgica se micrometástases ou 1-2 gânglios com metástases, se o doente realizar radioterapia adjuvante tangencial;
- esvaziamento ganglionar axilar se > 2 gânglios positivos, com determinação do número total de gânglios removidos e dos gânglios positivos, assim como da extensão da metastização (células tumorais isoladas, micrometástases se com 0.2-2mm, ou macrometástases).

## **Avaliação após tratamento neoadjuvante (ypN)** <sup>3,4,5</sup>

Deve ser acrescentada a avaliação da resposta à quimioterapia e a presença de doença residual. A classificação deve basear-se no maior foco de carcinoma invasor residual.

## **Avaliação de doença metastática (M)** <sup>3,4,5</sup>

A doença metastática no carcinoma da mama pode envolver, mais frequentemente, o osso, fígado, pulmão, cérebro e gânglios linfáticos não regionais. Esta avaliação deverá ser realizada nos doentes com:

- tumores  $\geq 5$ cm;
- gânglios axilares clinicamente positivos;
- tumor biologicamente agressivo;
- sinais ou sintomas clínicos ou alterações analíticas sugestivas de metastização.

Para avaliação de doença metastática devem ser solicitados:<sup>3,4,5</sup>

- tomografia computadorizada (TC) de tórax;
- ecografia, TC ou RMN do abdómen;
- cintigrafia óssea;
- tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose (PET-FDG), se os métodos anteriores forem inconclusivos ou em doentes de alto risco;
- imagem cerebral se presença de sintomas.

Sistema TNM – American Joint Committee on Cancer - AJCC 8ª ed.	
Tumor Primário (T)	
<b>T<sub>x</sub></b>	Tumor primário não pode ser avaliado.
<b>T<sub>0</sub></b>	Sem evidência de tumor primário.
<b>Tis (CDIS)</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
<b>Tis (Paget)</b>	Doença de Paget do mamilo SEM carcinoma invasor associado e/ou carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) no parênquima mamário adjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados a doença de Paget são categorizados baseados no tamanho e características da doença parenquimatosa, embora a presença de doença de Paget deva ser realçada.
<b>T<sub>1</sub></b>	Tumor ≤ 20 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>1mi</sub></b>	Tumor ≤ 1 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>1a</sub></b>	Tumor > 1 mm mas ≤ 5 mm na sua maior dimensão (Arredondar qualquer medida entre 1.0-1.9 mm para 2 mm).
<b>T<sub>1b</sub></b>	Tumor > 5 mm mas ≤ 10 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>1c</sub></b>	Tumor > 10 mm mas ≤ 20 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>2</sub></b>	Tumor > 20 mm mas ≤ 50 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>3</sub></b>	Tumor > 50 mm na sua maior dimensão.
<b>T<sub>4</sub></b>	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele (ulceração ou nódulos cutâneos macroscópicos). Invasão da derme apenas não é qualificável como T <sub>4</sub> .
<b>T<sub>4a</sub></b>	Extensão à parede torácica <sup>1</sup> . Invasão/aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão da parede torácica não é classificada como T <sub>4</sub> .
<b>T<sub>4b</sub></b>	Ulceração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou edema (incluindo casca de laranja) da pele, que não encontra os critérios de carcinoma inflamatório da mama <sup>2</sup> .
<b>T<sub>4c</sub></b>	T <sub>4a</sub> + T <sub>4b</sub> .
<b>T<sub>4d</sub></b>	T <sub>4d</sub> Carcinoma inflamatório (eritema ou edema difuso de ≥ 1/3 da mama).
Gânglios Linfáticos Regionais (N)	
Clínica	
<b>cN<sub>x</sub></b>	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. previamente removidos).
<b>cN<sub>0</sub></b>	Sem gânglios linfáticos regionais metastáticos (por imagem ou exame físico).
<b>cN<sub>1</sub></b>	Metástases em gânglios linfáticos nível I e II ipsilaterais móveis
<b>cN<sub>1mic</sub></b>	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0.2 mm, mas nenhum > 2 mm).
<b>cN<sub>2</sub></b>	Metástases em gânglios linfáticos nível I e II ipsilaterais que são clinicamente fixos ou em conglomerado; ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de metástases ganglionares axilares.
<b>cN<sub>2a</sub></b>	Metástases em gânglios axilares do nível I e II ipsilaterais fixos a outros (conglomerado) ou a outras estruturas.
<b>cN<sub>2b</sub></b>	Metástases apenas nos gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de metástases nos gânglios axilares.

<b>cN3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metástases nos gânglios infraclaviculares ipsilaterais (nível III) com ou sem envolvimento dos gânglios do nível I e II;</li> <li>• Ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilaterais com metástases nos gânglios do nível I e II;</li> <li>• Ou metástases nos gânglios supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento dos gânglios da cadeia mamária interna ou axilares.</li> </ul>
<b>cN3a</b>	Metástases em gânglios infraclaviculares ipsilaterais.
<b>cN3b</b>	Metástases em gânglios da cadeia mamária interna e axilares ipsilaterais.
<b>cN3c</b>	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais.
<b>Patológico (pN)</b>	
Os sufixos (sn) e (f) devem ser acrescentados à categoria N para a confirmação metástases por Biopsia de gânglio sentinela ou aspiração/biopsia por agulha fina respetivamente, sem mais resseção ganglionar.	
<b>pNx</b>	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. foram previamente removidos cirurgicamente ou não documentados no exame físico) – raramente usada.
<b>pN0</b>	Sem metástases identificadas ou apenas células tumorais isoladas <b>NOTA:</b> Agregados de células tumorais isoladas são definidos como pequenos agregados de células não maiores que 0.2 mm, ou células tumorais únicas; que podem ser detetados por histologia ou imunohistoquímica.
<b>pN0 (i+)</b>	Apenas células tumorais isoladas (agregados de células malignas ≤ 0.2 mm) nos gânglios regionais.
<b>pN0 (mol+)</b>	Avaliação molecular positiva (por reverse transcriptase-polymerase chain reaction), sem células tumorais isoladas detetadas.
<b>pN1</b>	Micrometástases; ou metástases em 1-3 gânglios axilares; e/ou clinicamente negativas micrometástases nos gânglios da cadeia mamária interna ou macrometástases detetadas por biópsia de gânglio sentinela.
<b>pN1mi</b>	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0.2 mas ≤ 2 mm).
<b>pN1a</b>	Metástases em 1-3 gânglios axilares, pelo menos 1 metástase > 2.0 mm.
<b>pN1b</b>	Metástases em gânglios sentinela da cadeia mamária interna, excluindo células tumorais isoladas.
<b>pN1c</b>	pN1a e pN1b combinadas.
<b>pN2</b>	Metástases em 4-9 gânglios axilares; ou gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral positivos por imagiologia na ausência de metástases nos gânglios axilares.
<b>pN2a</b>	Metástases em 4-9 gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral > 2.0 mm).
<b>pN2b</b>	Metástases em clinicamente detetados gânglios da cadeia mamária interna com ou sem confirmação microscópica; com gânglios axilares patologicamente negativos.
<b>pN3</b>	Metástases em <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 10 gânglios axilares;</li> <li>• Ou nos gânglios infraclaviculares (nível III axilar);</li> <li>• Ou gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia na presença de um ou mais gânglios axilares nível I ou II positivos</li> <li>• &gt; 3 gânglios axilares e micro ou macrometástases por biópsia de gânglio sentinela em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente negativos;</li> <li>• Ou em gânglios supraclaviculares ipsilaterais.</li> </ul>

<b>pN3a</b>	Metástases em $\geq 10$ gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral $> 2.0$ mm); ou metástases nos gânglios infraclaviculares (nível III axilar).
<b>pN3b</b>	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia). Ou pN2a na presença de pN1b.
<b>pN3c</b>	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais.
<b>Metástases à distância (M)</b>	
<b>M0</b>	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância.
<b>cM0 (i+)</b>	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância, na presença de células tumorais ou depósitos $< 0.2$ mm detetado microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou tecido ganglionar não regional num paciente sem sinais ou sintomas de metástases.
<b>M1</b>	Metástases à distância detetadas por meio clínico ou radiológico (cM) e/ou provadas histologicamente maiores que 0.2 mm (pM).

**Tabela 1:** Sistema TNM de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC - 8ª edição).<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>parede torácica inclui – costelas, músculos intercostais, músculo serrato anterior, mas não músculos peitorais.

<sup>2</sup>carcinoma inflamatório – entidade clínico-patológica caracterizada por eritema difuso e edema (pele em casca de laranja) envolvendo aproximadamente  $\geq 1/3$  da pele da mama. O diagnóstico é primariamente clínico. Na imagiologia pode ser ou não detetada uma massa e espessamento característico da pele. O achado patológico de tumor nos linfáticos da derme não é necessário para o diagnóstico de carcinoma inflamatório. Êmbolos tumorais nos linfáticos da derme sem alterações clínicas na pele devem ser classificados de acordo com o tamanho do tumor. Carcinomas da mama localmente avançados invadindo diretamente a derme ou ulcerando a pele, sem alterações clínicas na pele não classificam um carcinoma inflamatório.

<b>Estádio Anatómico</b>			
<b>Estádio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Estádio IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>Estádio IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estádio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estádio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Tabela 2:** Estádio anatómico no cancro da mama<sup>1,2,6</sup>

**Notas:**

- T1 inclui T1mi;
- T0 e T1 com micrometástases ganglionares são excluídos do estágio IIA e são classificados no IB;
- M0 inclui M0 (M0i+);
- A designação de pM0 não é válida, qualquer M0 é clínico;
- Estádio pode ser alterado se imagiologia pós-cirúrgica revela a presença de metástases à distância, desde que os estudos sejam realizados dentro de 4 meses do diagnóstico na ausência de progressão da doença e o paciente não tenha realizado tratamento neoadjuvante.

Estádio Prognóstico							
Estádio	T	N	M	Grau	HER2	RE	RP
Estádio 0	Tis	N0	M0	1-3	qualquer	qualquer	qualquer
Estádio IA	T1	N0	M0	1	+	qualquer	qualquer
Estádio IA	T1	N0	M0	1-2	-	+	+
Estádio IA	T1	N0	M0	2	+	+	+
Estádio IA	T1	N0	M0	3	+	+	qualquer
Estádio IA	T0-1	N1mi	M0	1	+	qualquer	qualquer
Estádio IA	T0-1	N1mi	M0	1-2	-	+	+
Estádio IA	T0-1	N1mi	M0	2	+	+	+
Estádio IA	T0-1	N1mi	M0	3	+	+	qualquer
Testes genéticos							
Estádio IA	T1-2	N0	M0	1-3	-	+	qualquer
Estádio IB	T1	N0	M0	1	-	+	-
Estádio IB	T1	N0	M0	1	-	-	+
Estádio IB	T1	N0	M0	2	+	+	-
Estádio IB	T1	N0	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IB	T1	N0	M0	2	-	-	+
Estádio IB	T1	N0	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IB	T1	N0	M0	3	-	+	+
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	1	-	+	-
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	1	-	-	+

## 6. ESTADIAMENTO

Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	2	+	+	-
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	2	-	-	+
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IB	T0-1	N1mi	M0	3	-	+	+
Estádio IB	T2	N0	M0	1-3	+	+	+
Estádio IB	T2	N0	M0	1-2	-	+	+
Estádio IB	T1	N1	M0	1-3	+	+	+
Estádio IB	T1	N1	M0	1-2	-	+	+
Estádio IB	T2	N1	M0	1	-	+	+
Estádio IB	T2	N1	M0	2	+	+	+
Estádio IB	T0-2	N2	M0	1-2	+	+	+
Estádio IB	T3	N1-2	M0	1	+	+	+
Estádio IB	T3	N1-2	M0	2	+	+	+
Estádio IIA	T1	N0	M0	1	-	-	-
Estádio IIA	T1	N0	M0	2	-	-	-
Estádio IIA	T1	N0	M0	3	-	+	-
Estádio IIA	T1	N0	M0	3	-	-	+
Estádio IIA	T1	N0	M0	3	-	-	-
Estádio IIA	T0-1	N1mi	M0	1	-	-	-
Estádio IIA	T0-1	N1mi	M0	2	-	-	-
Estádio IIA	T0-1	N1mi	M0	3	-	+	-
Estádio IIA	T0-1	N1mi	M0	3	-	-	+
Estádio IIA	T0-1	N1mi	M0	3	-	-	-
Estádio IIA	T0-1	N1	M0	1	+	+	-
Estádio IIA	T0-1	N1	M0	1-2	+	-	qualquer
Estádio IIA	T0-1	N1	M0	1	-	+	-
Estádio IIA	T0-1	N1	M0	1	-	-	+
Estádio IIA	T0-1	N1	M0	3	-	+	+
Estádio IIA	T2	N0	M0	1	+	+	-
Estádio IIA	T2	N0	M0	1-2	+	-	qualquer
Estádio IIA	T2	N0	M0	1	-	+	-
Estádio IIA	T2	N0	M0	1	-	-	+
Estádio IIA	T2	N0	M0	3	-	+	+
Estádio IIA	T0-2	N2	M0	1	-	+	+
Estádio IIA	T3	N1-2	M0	1	-	+	+
Estádio IIB	T0-1	N1	M0	1	-	-	-
Estádio IIB	T0-1	N0	M0	2	+	+	-
Estádio IIB	T0-1	N1	M0	2	-	+	-

Estádio IIB	T0-1	N1	M0	2	-	-	+
Estádio IIB	T0-1	N1	M0	3	+	+	-
Estádio IIB	T0-1	N1	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IIB	T2	N0	M0	1	-	-	-
Estádio IIB	T2	N0	M0	2	+	+	-
Estádio IIB	T2	N0	M0	2	-	+	-
Estádio IIB	T2	N0	M0	2	-	-	+
Estádio IIB	T2	N0	M0	3	+	+	-
Estádio IIB	T2	N0	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IIB	T2	N1	M0	1	+	qualquer	qualquer
Estádio IIB	T2	N1	M0	1	-	-	+
Estádio IIB	T0-2	N2	M0	2	-	+	+
Estádio IIB	T0-2	N2	M0	3	+	+	+
Estádio IIB	T3	N1-2	M0	2	-	+	+
Estádio IIB	T3	N1-2	M0	3	+	+	+
Estádio IIIA	T0-1	N1	M0	2	-	-	-
Estádio IIIA	T0-1	N1	M0	3	-	+	-
Estádio IIIA	T0-1	N1	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIA	T2	N0	M0	2	-	-	-
Estádio IIIA	T2	N0	M0	3	-	+	-
Estádio IIIA	T2	N0	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIA	T2	N1	M0	1	-	+	-
Estádio IIIA	T2	N1	M0	2	+	-	-
Estádio IIIA	T2	N1	M0	2	-	+	-
Estádio IIIA	T2	N1	M0	3	+	+	-
Estádio IIIA	T2	N1	M0	3	+	-	-
Estádio IIIA	T3	N0	M0	1	-	+	-
Estádio IIIA	T3	N0	M0	2	+	-	-
Estádio IIIA	T3	N0	M0	2	-	+	-
Estádio IIIA	T3	N0	M0	3	+	+	-
Estádio IIIA	T3	N0	M0	3	+	-	-
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	1	+	+	-
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	1	+	-	qualquer
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	1	-	+	-
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	1	-	-	+
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	2	+	+	-
Estádio IIIA	T0-2	N2	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	1	+	+	-
Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	1	+	-	qualquer

## 6. ESTADIAMENTO

Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	1	-	+	-
Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	1	-	-	+
Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	2	+	+	-
Estádio IIIA	T3	N1-2	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IIIA	T4	N0-2	M0	1	-	+	+
Estádio IIIA	qualquer	N3	M0	1	-	+	+
Estádio IIIB	T2	N1	M0	1-2	-	-	-
Estádio IIIB	T2	N1	M0	3	-	+	-
Estádio IIIB	T3	N0	M0	1-2	-	-	-
Estádio IIIB	T3	N0	M0	3	-	+	-
Estádio IIIB	T0-2	N2	M0	2	-	+	-
Estádio IIIB	T0-2	N2	M0	2	-	-	+
Estádio IIIB	T0-2	N2	M0	3	+	+	-
Estádio IIIB	T0-2	N2	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IIIB	T0-2	N2	M0	3	-	+	+
Estádio IIIB	T3	N1-2	M0	2	-		-
Estádio IIIB	T3	N1-2	M0	2	-		+
Estádio IIIB	T3	N1-2	M0	3	+		-
Estádio IIIB	T3	N1-2	M0	3	+		qualquer
Estádio IIIB	T3	N1-2	M0	3	-		+
Estádio IIIB	T4	N0-2	M0	1	+	qualquer	qualquer
Estádio IIIB	T4	N0-2	M0	2	+	+	+
Estádio IIIB	T4	N0-2	M0	2	-	+	+
Estádio IIIB	T4	N0-2	M0	3	+	+	+
Estádio IIIB	qualquer	N3	M0	1	+	qualquer	qualquer
Estádio IIIB	qualquer	N3	M0	2	+	+	+
Estádio IIIB	qualquer	N3	M0	2	-	+	+
Estádio IIIB	qualquer	N3	M0	3	+	+	+
Estádio IIIC	T2	N1	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T3	N0	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T0-2	N2	M0	2	-	-	-
Estádio IIIC	T0-2	N2	M0	3	-	+	-
Estádio IIIC	T0-2	N2	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T3	N1-2	M0	2	-	-	-
Estádio IIIC	T3	N1-2	M0	3	-	+	-
Estádio IIIC	T3	N1-2	M0	3	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T4	N1-2	M0	1	-	+	-
Estádio IIIC	T4	N1-2	M0	1	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T4	N1-2	M0	2	+	+	-

Estádio IIIC	T4	N1-2	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IIIC	T4	N0-2	M0	2	-	+	-
Estádio IIIC	T4	N0-2	M0	2	-	-	qualquer
Estádio IIIC	T4	N0-2	M0	3	+	+	-
Estádio IIIC	T4	N0-2	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IIIC	T4	N0-2	M0	3	-	qualquer	qualquer
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	1	-	+	-
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	1	-	-	qualquer
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	2	+	+	-
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	2	+	-	qualquer
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	2	-	+	-
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	2	-	-	qualquer
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	3	+	+	-
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	3	+	-	qualquer
Estádio IIIC	qualquer	N3	M0	3	-	qualquer	qualquer
Estádio IV	qualquer	qualquer	M1	1-3	qualquer	qualquer	qualquer

**Tabela 3:** Estádio prognóstico no cancro da mama.<sup>1,2,6</sup>

**Nota:** os casos HER2 equívoco por imunohistoquímica e hibridização *in situ* devem entrar na categoria HER2 negativo.

## Referências / Bibliografia

1. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th edition. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer;589-636. (2017).
2. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*;67(4):290-303. (2017).
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*;30:1194-1220. (2019).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer versão 3.2019 - 6 de setembro de 2019.
5. NICE guideline Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (NG101) 2018.
6. Pereira D, Vieira C, Oliveira C, et al. Cancro Mama | Normas de Orientação Clínica II;25-36. (2017).



# 7

---

## TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DA MAMA

*Rui Serra Alves - Joana Bárto*

### **1. Aspectos históricos**

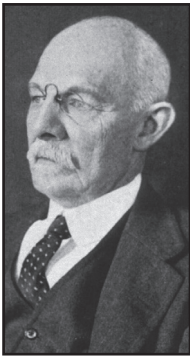
Já desde a Antiguidade Clássica que o cancro de mama é uma das patologias mais citada nos arquivos bibliográficos médicos, e pensa-se ter sido Hipócrates (460-377 a. C.) o primeiro filósofo a fazer referência a esta entidade clínica.

Desde então, o primeiro grande marco no tratamento cirúrgico do cancro de mama surge bastante mais tarde com Willian S. Halsted (1821-1902) - que no Johns Hopkins Hospital em Baltimore realizou a primeira Mastectomia Radical - “O paradigma Virchow/Halsted” em que se aceita o cancro de mama como uma doença loco-regional.

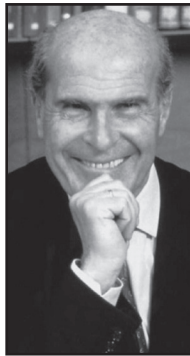
Cem anos mais tarde, em 1895, com a descoberta dos raios-X, iniciou-se uma nova fase do tratamento cirúrgico do cancro de mama: A terapêutica conservadora com radioterapia. Os primeiros trabalhos são publicados sob a orientação de Bernard Fisher em Santa Mónica – Califórnia, e Umberto Veronesi no Instituto Nacional de Oncologia de Milão, que seguem os mesmos protocolos e que definem o cancro de mama como uma doença sistémica.

Um novo marco importante surge em 1996 com a biópsia do gânglio sentinela axilar no cancro de mama – A. Giuliano publica os primeiros resultados com injeção de um corante vital durante a cirurgia, e no ano seguinte Veronesi utiliza albumina marcada com tecnésio-99m para identificação do gânglio sentinela.

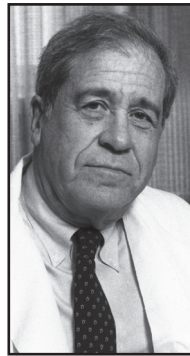
Na década de 90 surgem os primeiros conceitos da cirurgia oncoplástica da mama com o objetivo de melhorar os resultados oncológicos e estéticos da cirurgia mamária, aproveitando as técnicas de cirurgia plástica e reconstrutiva associadas às técnicas cirúrgicas convencionais.



**Figura 1:** Halsted



**Figura 2:** Veronesi



**Figura 3:** Fisher



**Figura 4:** Giuliano

## 2. Introdução

O cancro da mama é uma doença com impacto epidemiológico mundial significativo. Nos últimos anos, o tratamento do cancro de mama sofreu enormes mudanças sobretudo com os avanços da biologia molecular e da imunohistoquímica. Desta forma considerou-se o cancro de mama

como um grupo de doenças biologicamente diferentes, o que veio a alterar o paradigma da abordagem da terapêutica sistémica que até então era baseada na carga tumoral, passando a ter em consideração os marcadores biológicos (receptores hormoniais, ERB 2 e Ki67) e os testes genómicos (Oncotype, mamoprint). Estes avanços vieram também influenciar as abordagens cirúrgicas, tornando-as menos agressivas, com melhorias acentuadas no controlo locoregional da doença.

Com a implementação dos programas de rastreio e com o uso generalizado da mamografia pelos Cuidados de Saúde Primários, a deteção precoce de lesões infra-clínicas e de pequenas lesões invasivas tem aumentado significativamente. Nos últimos anos, 60% a 80% dos cancros de mama são diagnosticados em estádios I e II, o que tem permitido um aumento progressivo das taxas de cirurgia conservadora, com impacto positivo na qualidade de vida.

O tratamento cirúrgico do cancro de mama tem como principal objetivo a segurança oncológica em equilíbrio com um bom resultado estético. Atualmente, as técnicas de cirurgia oncoplástica e de reconstrução mamária, que são uma prática comum em muitas das Unidades de Mama, vieram também permitir melhorias significativas nos resultados estéticos e oncológicos no tratamento cirúrgico das doentes com cancro de mama.

### **3. Quando cirurgia conservadora? Quando mastectomia?**

#### **CIRURGIA CONSERVADORA – Quando?**

A Cirurgia Conservadora (CC) da Mama consiste na ressecção parcial da mama que contém o tumor com margem negativa, associada a cirurgia axilar, em combinação com radioterapia adjuvante. Esta técnica é uma opção sobretudo para os carcinomas da mama em estádios iniciais (I e II). A relação entre o volume da mama e a dimensão do tumor é o fator anatómico mais importante para o planeamento desta técnica cirúrgica. A CC deve ser planeada de modo a ser possível uma reconstrução oncoplástica imediata.

Diversos estudos randomizados demonstraram um aumento do risco de recidiva local na cirurgia conservadora comparativamente a doentes submetidas a mastectomia, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global.<sup>1-5</sup>

A CC pressupõe sempre terapêutica adjuvante com radioterapia (RT) no parênquima residual (mais um boost na loca tumoral). Numa meta-análise que analisou 17 estudos randomizados verificou-se que a RT adjuvante estava associada a uma redução em 30% da taxa de recidiva local, com aumento da sobrevivência global.<sup>6</sup> A RT deve ser iniciada 3 a 4 semanas após a cirurgia e idealmente não mais do que 30 semanas.

A quimioterapia neoadjuvante (QT-NA) é uma alternativa atual para aumentar as taxas de CC nas doentes com carcinomas da mama localmente avançados.

Indicações	Contra-Indicações
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cT1 ou T2 (&lt;4cm), N0 ou N1, M0</li> <li>• cT2 &gt; 4cm se proporção tumor <i>vs.</i> volume de mama permitir</li> <li>• Lesões únicas ou multifocais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cT4</li> <li>• Tumores &lt; cT4 mas em que a proporção tumor <i>vs.</i> volume de mama não permite C.C.</li> <li>• Lesões multicêntricas</li> <li>• Contra-indicação para radioterapia adjuvante</li> <li>• Doentes com risco genético ou com mutação genética BRCA1 ou BRCA2 confirmada</li> <li>• Preferência da doente por mastectomia</li> </ul>

As lesões infra-clínicas passíveis de CC devem ser previamente marcadas com arpão ou carbono. Após a tumorectomia, a peça é referenciada e enviada para realização de uma radiografia para avaliação das margens. Posteriormente, deve ser realizado no intra-operatório um exame extemporâneo das margens por um Médico Patologista.

A ressecção de um carcinoma invasivo deve incluir uma margem de segurança superior a 1mm numa peça única de modo a reduzir o risco de recidiva local.<sup>7</sup> Nos CDIS a margem cirúrgica deve ser > a 2 mm.<sup>8</sup>

Após a tumorectomia, a loca tumoral deve ser marcada com clips que vão permitir a localização do leito tumoral para posterior controlo mamográfico e para o boost da RT Adjuvante.

**Referências / Bibliografia**

1. Veronesi et al, Milan Cancer Institute Trials. World Journal of Surgery (1994).
2. Wickerham et al, NSABP Protocol B-06. EJC (1998).
3. Poggi et al, The National Cancer Institute randomized trial. Cancer (2003).
4. Blichert-Toft et al, DBCG-82TM. Acta Oncol (2008).
5. Litière et al, EORTC 10801. Lancet Oncol. (2012).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet (2011).
7. Houssami et al. Eur J Cancer. (2010).
8. Morrow et al. Annals of Surgical Oncology (2016).

**MASTECTOMIA – Quando?**

A mastectomia está reservada para doentes com carcinomas invasivos localmente avançados, lesões multicêntricas, em situações em que a relação volume da mama versus dimensão da lesão não permite conservar a mama ou quando existe alguma contra-indicação para terapêutica com radioterapia.

A técnica cirúrgica de mastectomia tem vindo a modificar-se ao longo dos últimos anos. A mastectomia radical de Halsted (mastectomia com linfadenectomia axilar nível I, II e III e ressecção dos músculos grande e pequeno peitorais) actualmente já não é indicada na maioria das situações. Um estudo randomizado demonstrou equivalência entre esta técnica e a mastectomia radical modificada (mastectomia com linfadenectomia axilar).<sup>1</sup> Na década de 90 surgiram novas técnicas de mastectomia que permitem a reconstrução mamária imediata, nomeadamente a mastectomia poupadora de pele e/ou de complexo areolomamilar (CAM).

**Indicações**

- cT4
- Tumores < cT4 mas em que a proporção tumor *vs.* volume de mama não permite C.C.)
- Lesões multicêntricas
- Carcinoma inflamatório
- Contra-indicação para radioterapia adjuvante
- Doentes com risco genético ou com mutação genética BRCA1 ou BRCA2 confirmada
- Preferência da doente por mastectomia

Tipos de técnicas de mastectomia:

- Mastectomia radical de Halsted (mastectomia + linfadenectomia axilar nível I, II e III + ressecção dos músculos grande e pequeno peitorais)

- Mastectomia radical modificada (mastectomia + linfadenectomia axilar nível I e II)
- Mastectomia simples
- Mastectomia simples poupadora de pele e/ou complexo areolomamilar (CAM)\*

\*Na mastectomia poupadora de CAM devem ser realizadas biópsias retro-areolares com exame extemporâneo intra-operatório para avaliar a invasão do CAM.

A todas as doentes submetidas a mastectomia deve ser oferecida a reconstrução mamária, imediata ou diferida, com exceção de doentes com Carcinoma Inflamatório.

#### **Referências / Bibliografia**

1. Fisher et al. NSABP B04. Cancer (1980).

## **4. Biopsia do gânglio sentinela axilar – Quando?**

Historicamente, a linfadenectomia axilar era considerada a técnica gold-standard para o estadiamento axilar de doentes com carcinoma invasivo da mama. A linfadenectomia axilar não só apresentava uma elevada morbilidade (cerca de 25% com impacto significativo na qualidade de vida), como se verificava que em cerca de 75 a 90% das linfadenectomias os gânglios não apresentavam metástases. Por outro lado, a avaliação clínica e as técnicas de imagem eram insatisfatórias para avaliação de metastização axilar.

Em 1990, Morton descreveu a técnica de biópsia do gânglio sentinela no estadiamento do melanoma. Posteriormente, Giuliano descreveu a mesma técnica para o estadiamento do cancro de mama utilizando um corante vital (azul patente), com sensibilidade adequada para detectar a metastização axilar.

O estadiamento regional com BGSA foi validado por diversos estudos que identificaram taxas de falsos negativos de apenas 5-11%. Em aproxi-

madamente 60 % das BGSA, o gânglio sentinela é o único gânglio metastizado na axila. Esta técnica apresenta uma morbidade inferior comparativamente à linfadenectomia axilar (5-10%).<sup>1-3</sup>

A técnica tripla da BGSA com corante vital (azul patente) associada a linfocintigrafia com marcação com radioisótopo e posterior utilização intra-operatória de gama-câmara está associada a elevadas taxas de identificação de 98-99%, com taxa de falsos negativos de cerca de 5%.<sup>4</sup>

#### Indicações

- Carcinoma invasivo cN0
- CDIS com alto risco de componente invasivo associado (alto grau, extensos > 4cm)
- CDIS propostos para mastectomia
- Cirurgia redutora de risco (mastectomia)

#### Referências / Bibliografia

1. Krag et al. NSABP B32. Lancet Oncol. (2010).
2. 23. Veronesi et al. N Engl J Med. (2003).
3. Zavagno et al. Ann Surg. (2008).
4. Rodier et al. FRANSENODE trial. J Clin Oncol. (2007).

## 5. Linfadenectomia axilar – Quando?

As doentes com cancro de mama com axila clinicamente negativa (cN0) em estádios iniciais cuja BGS era positiva tinham indicação para linfadenectomia axilar, independentemente da cirurgia mamária.

Recentemente, o ensaio clínico Z0011 do American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) veio demonstrar que em doentes submetidas a cirurgia conservadora com BGSA positiva (com 1 ou 2 gânglios metastizados) não existe benefício na sobrevivência global com a realização de linfadenectomia axilar, desde que seja realizada radioterapia adjuvante e QT sistémica.<sup>1</sup>

O estudo AMAROS avaliou doentes com cancro de mama em estádios iniciais com BGS positiva e verificou que não há diferenças da sobrevivência global e sobrevivência livre de doença em doentes submetidas

apenas a RT axilar adjuvante comparativamente ao grupo submetido a linfadenectomia axilar.<sup>2</sup>

Actualmente, as indicações para linfadenectomia axilar (níveis I e II) são mais restritas, nomeadamente para doentes com axila clinicamente positiva ao diagnóstico, doentes com BGSA positiva que realizaram mastectomia ou cirurgia conservadora mas que não cumprem os critérios do estudo Z0011, ou quando não é possível estadiar a axila com BGSA por impossibilidade em identificar o gânglio sentinela.

#### Indicações

- Carcinoma invasivo cN+
- Carcinoma invasivo cN0 em que não é possível identificar o GS
- Carcinoma invasivo cN0 com BGS positiva (se submetida a mastectomia ou se submetida a CC mas não cumprir os critérios do estudo Z0011)

#### **Referências / Bibliografia**

1. Giuliano et al. ACOSOG Z0011 randomized trial. Ann Surg. (2016).
2. Donkey et al. EORTC 10981-22023 AMAROS. Lancet (2014).

## **6. Quimioterapia neoadjuvante– Quando?**

A quimioterapia neoadjuvante (QT NA) está indicada em doentes com cancro de mama localmente avançado ou para *downsizing* de tumores cuja relação da dimensão tumoral versus volume mamário implicaria mastectomia.

Em tumores cuja biologia sugere doença agressiva, como tumores triplos negativos, HER2 positivos e tumores com elevado índice proliferativo, o tratamento sistémico neoadjuvante permite monitorizar a resposta a terapêutica a *in vivo* e, deste modo, obter informação prognóstica.

Sempre que as doentes em idade fértil expressem vontade em engravidar após terminar os tratamentos, devem ser encaminhadas previamente ao início da QT a uma consulta de Ginecologia para preservação de fertilidade (colheita de oócitos).

## 7. Tratamento cirúrgico após quimioterapia neoadjuvante

Antes de iniciar a QT NA, deve ser realizada um exame de imagem (RMN mamária) e marcação do tumor (clips/ carbono) de modo a identificar o leito tumoral no caso de resposta imagiológica completa. Após terminar a QT deve ser repetida a RMN para re-estadiamento pré-cirúrgico.

Em casos de resposta completa (confirmada em exame de imagem – RMN), deve ser realizada a excisão do leito tumoral (previamente marcado) com o objetivo a excisar todo o esqueleto tumoral, e confirmar a resposta patológica completa.

Em doentes que apresentem resposta parcial, a redução do volume poderá permitir uma cirurgia conservadora em doentes inicialmente propostas para mastectomia com taxas de recidiva locoregional sobreponíveis.<sup>1</sup> A CC deverá ser orientada por marcação pré-operatória com arpão. Nos tumores multicêntricos a proposta cirúrgica de mastectomia mantém-se mesmo após terapêutica neoadjuvante.

Todos os doentes cN0 tem indicação para estadiamento da axilar com BGS, sendo que a maioria dos grupos defende que esta deverá ser realizada após o término da neoadjuvância, uma vez que evita a necessidade de duas intervenções cirúrgicas, permite obter igual informação prognóstico e facilita a determinação da verdadeira resposta patológica completa axilar e assim reduzir a taxa de linfadenectomia axilar.<sup>2,3</sup>

Em doente cN1 no estadiamento inicial histologicamente confirmada por biópsia/citologia, verificou-se uma resposta patológica completa axilar após quimioterapia neoadjuvante de cerca de 40%. Por este motivo diversos ensaios randomizados (ACOSOG Z1071 e SENTINA) avaliaram a possibilidade de estadiamento axilar com BGS após neoadjuvância em doentes cN1. A taxa de falsos negativos da BGSA pós QTNA nestes estudos variou entre 8-14%. Esta taxa de falsos negativos poderá ser melhorada através da marcação com clip do gânglio metastizado durante a biópsia inicial e, após terminar a neoadjuvância, realizar a excisão do mesmo guiada por arpão em conjunto com a BGSA de pelo menos 3 gânglios. Os doentes

cN1 cuja BGSA pós QTNA é positiva tem indicação para linfadenectomia axilar.<sup>4,5</sup>

Contrariamente aos doentes cN1, até ao momento não há dados que suportem a BGSA pós QTNA em doente cN2-3, pelo que nestes doentes está indicada linfadenectomia axilar após terminar a neoadjuvância.

### **Referências / Bibliografia**

1. Mittendorf et al. Impact of chemo- therapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg.* (2013).
2. El Hage Chehade et al. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with nodepositive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* (2016).
3. Galimberti et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* (2016).
4. Kuehn et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* (2013).
5. Boughey et al. Sentinel lymph node sur- gery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* (2013).

## **8. Recidiva loco-regional – O que fazer?**

A abordagem da recidiva locoregional implica uma estratégia multidisciplinar e um novo estadiamento da doença.

A recidiva local após cirurgia conservadora da mama surge em cerca de 5 a 10% das doentes após um período habitualmente de 8 a 10 anos da cirurgia inicial e está associado a doença metastática em <10% dos casos.

As recidivas em doentes previamente submetidas a mastectomia habitualmente surge após 2 a 3 anos. Geralmente são isoladas e estão confinadas à parede torácica (40-70%), no entanto, podem estar associadas a recidiva regional síncrona (30-40%) ou associadas a metástases à distância.

Todas as doentes com recidiva local ou da parede torácica devem ser submetidas a biópsia da lesão, estadiamento locoregional e à distância.

### **TRATAMENTO CIRÚRGICO DA RECIDIVA LOCAL:**

- Após Cirurgia Conservadora:
  - Mastectomia simples
  - Mastectomia poupadora de CAM - Pode ser considerada para pacientes adequados e cujos tumores não envolvem o CAM<sup>1</sup>

Após a mastectomia poderá ser considerada a opção de reconstrução mamária, contudo, é importante ter em consideração o impacto da RT no sucesso da mesma. No entanto, uma revisão sistemática não mostrou diferença estatisticamente significativa nas taxas de complicações pós-reconstrução entre o grupo com RT prévia comparativamente ao grupo sem RT.<sup>2</sup>

– Tumorectomia + RT adjuvante (se RT prévia > 2 anos). Esta abordagem parece manter a segurança oncológica em doentes selecionados, sem diferença na sobrevivência global ou sobrevivência livre de doença à distância.<sup>3</sup>

- Após Mastectomia:
  - Ressecção local com margens negativas + RT adjuvante (se RT prévia > 2 anos).
  - Se lesão irressuscável considerar RT ou hormonoterapia (se recetores hormonais positivos) ou quimioterapia sistémica e posterior reavaliação de ressecabilidade.

### **TRATAMENTO CIRÚRGICO DA RECIDIVA REGIONAL:**

- Após BGSA prévia - está indicada linfadenectomia axilar
- Após linfadenectomia axilar prévia – está indicada a excisão de recidiva axilar

Em doentes com recidiva na loca mamária isolada e recetores hormonais negativos, a quimioterapia sistémica está associada a aumento da sobrevivência global aos 5 anos. No entanto, a sua associação à terapia hormonal (se recetores hormonais positivos) não parece oferecer benefício.<sup>4</sup> Em doentes com tumores hormonosensíveis está recomendada terapêutico hormonal.

## **Referências / Bibliografia**

1. Lee et al. Nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction after recurrence from previous breast conservation therapy. *Ann Plast Surg.* (2019).
2. Momoh et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with preconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* (2014).
3. Yoshida et al. Prognosis after mastectomy versus repeat lumpectomy in patients with ipsilateral breast cancer recurrence: a propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol.* (2016).
4. Wapnir et al. Efficacy of chemotherapy for ER-negative and ER-positive isolated locoregional recurrence of breast cancer: final analysis of the CALOR trial. *J Clin Oncol.* (2018).

## **9. Cirurgia oncoplástica e reconstrutiva – Quando?**

### **Cirurgia oncoplástica**

A cirurgia oncoplástica (CO) consiste num conjunto de técnicas que tem como objetivo melhorar os resultados estéticos, mantendo o controlo oncológico da doença.

As técnicas de CO permitem uma abordagem ampla do tumor podendo ser uma ferramenta importante para reduzir o risco de margens invadidas e logicamente de re-intervenções.

A CO da mama inclui uma série de técnicas que vão desde a remodelação mais simples com mobilização de tecido mamário, a técnicas que permitam a ressecção de até quase 50% do volume mamário.

Podemos classificar a CO em dois tipos de técnicas:

- Técnicas de remodelação de volume – geralmente utilizadas para corrigir defeitos pequenos a moderados após tumorectomia, através da rotação e distribuição de tecido glandular ou dermoglandular.
- Técnicas de substituição de volume – o volume excisado na tumorectomia é substituído por tecidos de locais distantes (referem-se a retalhos miocutâneos, miosubcutâneos ou adiposos).

*Cloug et al*<sup>1</sup> considera três fatores fundamentais na seleção da técnica a utilizar:

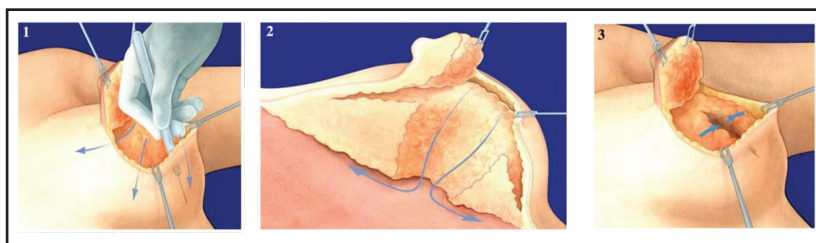
- **Volume** – deve ser estimada previamente a proporção de volume que

vai ser excisado, assumindo que 20% do volume total é o limite acima do qual se espera grande deformidade.

- **Localização do tumor** – há quadrantes da mama que permitem maiores resseções do que outros sem causar deformidade importante, como o quadrante supero-externo. Quadrantes como o supero-interno ou infero-interno dão origem muito mais facilmente a deformidades.
- **Densidade glandular** – tecido glandular denso permite maior mobilização e descolamento cutâneo do que o tecido menos denso e mais adiposo, que fica mais suscetível a necrose.

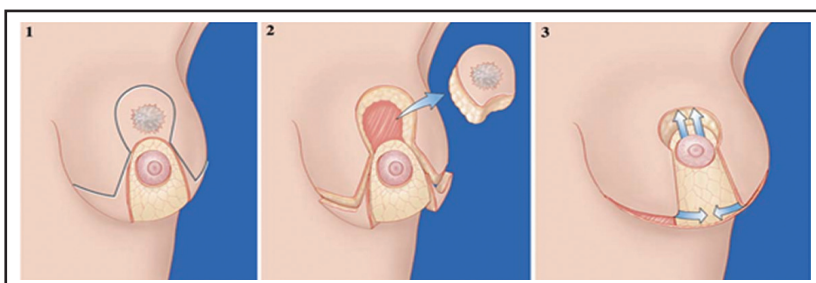
Considerando estes 3 fatores, divide-se as técnicas em dois níveis:

- **Nível I** – quando menos de 20% do volume mamário vai ser excisado. Pode considerar-se neste momento a base para uma qualquer tumorectomia de pequeno volume.



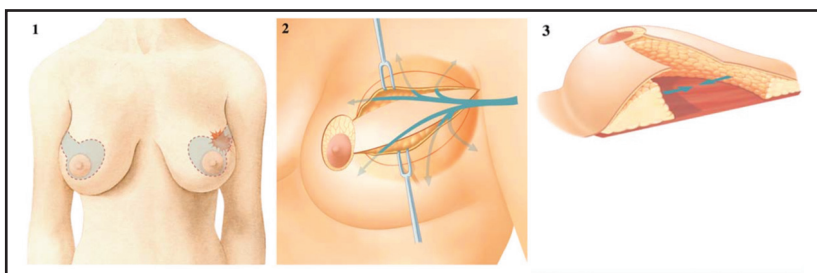
**Figura 5:** Técnica de cirurgia oncológica nível I.

- **Nível II** – para excisões de mais de 20% do volume. Implica a necessidade de treino cirúrgico específico em cirurgia oncológica. Utilizam-se aqui as diferentes técnicas de mamoplastia adaptadas à localização do tumor, segundo um atlas proposto por Clough.

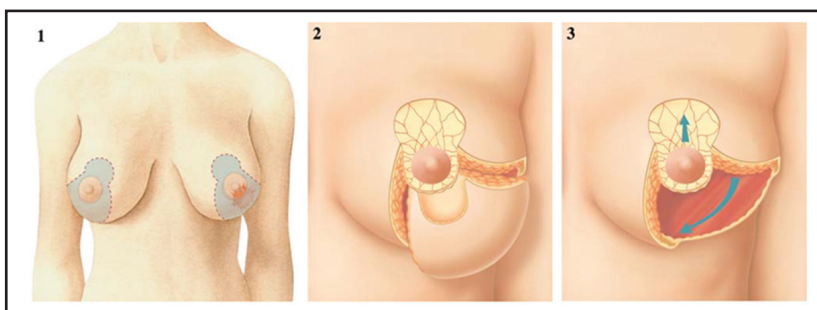


**Figura 6:** Técnica de cirurgia oncológica nível II: Mamoplastia com pedículo inferior.

Clock position	Procedures
5–7 o'clock Lower pole	Superior pedicle mammoplasty/ inverted T or vertical scar
7–8 o'clock Lower inner quadrant	Superior pedicle mammoplasty/V scar
9–11 o'clock Upper inner quadrant	Batwing
12 o'clock Upper pole	Inferior pedicle mammoplasty or round block mammoplasty
1–2 o'clock Upper outer quadrant	Racquet mammoplasty/radial scar
4–5 o'clock Lower outer quadrant	Superior pedicle mammoplasty/J scar
Central subareolar	Inverted T or vertical-scar mammoplasty with NAC resection



**Figura 7:** Técnica de cirurgia oncológica nível II: Mamoplastia em raquete.



**Figura 8:** Técnica de cirurgia oncológica nível II: Mamoplastia em J com pedículo superior.

Habitualmente, estas técnicas levam a uma diminuição do volume mamário, pelo que podem implicar simetrizações.

O leito operatório na cirurgia conservadora com mamoplastia associada deve sempre ser referenciado com clips.

Contra-indicações relativas de CO da mama:

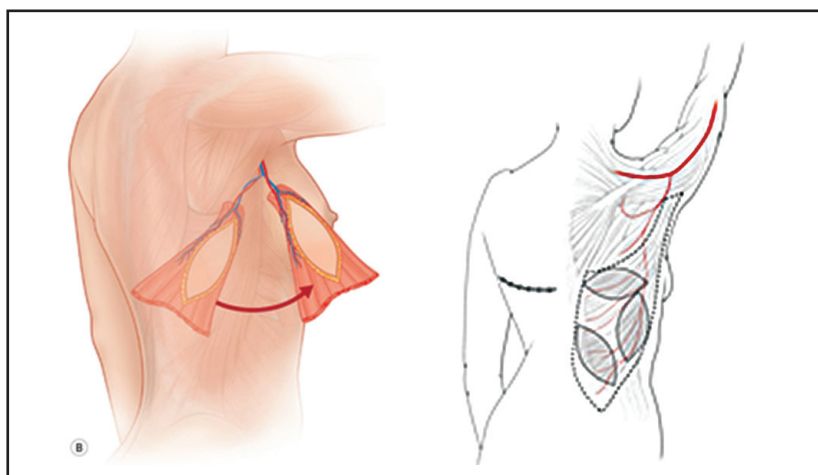
- Lesões multicêntricas.
- Tabagismo (período de abstinência tabágica de pelo menos 2 meses)

### RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

Em doentes submetidas a mastectomia, existem dois tipos de reconstrução mamária de acordo com o tipo de material utilizado:

- **Heterólogos:** Implantes mamários (próteses) associadas ou não a matri- zes (ex: ADM); expansores;
- **Autólogos:** Retalhos miocutâneos pediculados (ex: RGD – Fig.9; TRAM) ou livres (ex: DIEP).

**Nota:** por vezes usa-se uma combinação de retalhos e implantes para obter um melhor resultado final.



**Figura 9:** Reconstrução mamária com retalho miocutâneo do músculo Grande Dorsal.

Em relação à reconstrução mamária, esta pode ser realizada em dois momentos:

- **Reconstrução Imediata** – reconstrução no mesmo tempo cirúrgico após a mastectomia. Esta técnica está habitualmente associada a melhores resultados estéticos.
- **Reconstrução Diferida** – reconstrução num segundo tempo. É a técnica preferencial em doente com indicação para RT adjuvante.

### **Referências / Bibliografia**

1. Clough et al, Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol, (2010).

## **10. Cirurgia redutora de risco**

A mastectomia bilateral redutora de risco numa mulher saudável com mutação genética não é um procedimento universal nem a única forma de prevenir o cancro de mama.

A decisão sobre cirurgia redutora de risco deve ser individualizada em Consultas Multidisciplinares e em Centros Especializados devendo ser discutida caso a caso, com uma participação ativa da doente.

A doente deve ter conhecimento da impossibilidade de excisar 100% da glândula mamária, sendo que a mastectomia reduz o risco de cancro de mama em cerca de 90%. Devem também estar informadas de todas as alternativas cirúrgicas e possíveis complicações (assimetria, descoloração, necrose, contratura capsular e perda de sensibilidade mamilar).

## **11. Cirurgia na doença metastática**

O tratamento inicial do cancro de mama em estadio IV à altura do diagnóstico consiste em tratamento sistémico.

A abordagem cirúrgica da mama deste grupo de doentes não apresenta benefício na sobrevivência global. Inicialmente, alguns estudos retros-

petivos sugeriram um benefício na sobrevivência global após excisão completa da lesão mamária em doentes selecionados.

No entanto, todos estes estudos apresentaram viéses de seleção significativos.<sup>1-6</sup> Mais recentemente, 3 estudos prospetivos e randomizados concluíram que o tratamento cirúrgico do tumor primário em doentes em estadio IV não estava associada a aumento da sobrevivência global.<sup>7-9</sup>

A cirurgia de ressecção do tumor primário nestes doentes poderá ter benefício na palição para controlo de complicações locais do tumor, nomeadamente dor, hemorragia, ulceração ou infeção.<sup>10</sup>

A cirurgia apenas deverá ser proposta se for possível garantir a ressecção completa com margens. A decisão deverá ser discutida em consulta multidisciplinar e está apenas indicada em casos selecionados. Em alternativa, poderá ser considerada radioterapia para controlo sintomático.

### **Referências / Bibliografia**

1. Babiera et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* (2006).
2. Khan et al. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* (2002).
3. Rao et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* (2008).
4. Rapiti et al. Complete excision of primarybreast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* (2006).
5. Morrow et al. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* (2006).
6. Olson et al. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* (2008).
7. Badwe et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour inmetastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2015).
8. Fitzal et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIVE Trial. *Ann Surg* (2018).
9. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* (2018).
10. Hortobagyi et al. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* (1994).

## **12. Carcinoma oculto da mama**

O carcinoma oculto define-se pela presença de metástases ganglionares de cancro de mama principalmente na axila, confirmadas por meios imuno-histoquímicos, mas em que não é possível identificar o tumor primário na mama.

O carcinoma oculto da mama é uma doença rara, e representa < 1% de todos os casos de CM. Esta incidência tem diminuído desde o aparecimento da RMN Mamária e outros exames de imagem como a PET-CT.

A opção de tratamento cirúrgico mais aceite é a linfadenectomia axilar com RT adjuvante podendo, no entanto, também ser efetuada uma mastectomia radical modificada com RT adjuvante.

## **13. Cancro da mama no homem – Que Cirurgia?**

O Cancro de mama no homem é uma entidade rara e corresponde a aproximadamente 1% dos cancros de mama. O diagnóstico, abordagem e estratégias terapêuticas são idênticas às do cancro de mama na mulher dada a falta de evidência de estudos randomizados nesta população.

Contrariamente à mulher, o cancro de mama no homem habitualmente surge em doentes mais idosos, com doença em estádios mais avançados. A maioria dos tumores surge em localização retroareolar e manifesta-se com uma massa palpável ou inversão mamilar. Em 90% dos casos são tumores ductais com recetores hormonais positivos.

Em cerca de 15 a 20% dos cancros de mama no homem existe história familiar de CM, pelo que este grupo de doente tem sempre indicação para avaliação em consulta de Risco Familiar e pesquisa de mutação BRCA (principalmente mutação BRCA 2).

O planeamento do tratamento deve sempre ser feito após estadiamento. A estratégia cirúrgica mais amplamente utilizada é a mastectomia, mas a cirurgia conservadora seguida de RT adjuvante também poderá estar

indicada. O estadiamento axilar recomendado em doentes cN0 consiste na BGS axilar. Doentes com axila positiva tem indicação para linfadenectomia axilar.

## **14. Carcinoma da mama na gravidez – Que cirurgia?**

O cancro de mama na gravidez corresponde a cerca de 2.8% dos cancros de mama, no entanto é um dos cancros mais frequentes associados à gravidez.

O diagnóstico com mamografia durante a gravidez é um exame considerado seguro e eficaz, assegurando a proteção fetal. No entanto, o exame de diagnóstico mais utilizado na avaliação de uma massa palpável é a ecografia mamária dada a sua elevada sensibilidade e especificidade.

Após o diagnóstico, a decisão terapêutica é influenciada pelo trimestre da gravidez. A finalidade ao tratar um CM numa mulher grávida é tentar controlar a doença de modo a evitar a sua progressão, e simultaneamente não provocar lesões no feto em crescimento. O planeamento do tratamento deve ser discutido em consultas multidisciplinares com a presença de Anestesiastas e Obstetras.

A estratégia cirúrgica habitualmente é semelhante à da mulher não grávida. Em doentes diagnosticadas no 1º trimestre poderá ser aconselhando adiar os tratamentos até às 12 semanas para reduzir o risco de aborto espontâneo. Em relação a diagnósticos no último trimestre, é aceitável adiar o tratamento até 4 semanas para permitir o parto antes da cirurgia. Em doentes submetidas a mastectomia não está recomendada a reconstrução mamária imediata, não só pela limitação de técnicas a utilizar (nomeadamente TRAMs ou DIEPs) como também para permitir avaliar a mama contra-lateral após as alterações no pós-parto.

A cirurgia é geralmente segura durante a gravidez, tanto a mastectomia como a cirurgia conservadora. A cirurgia conservadora está limitada pelo facto de a radioterapia estar contraindicada em todos os trimestres

da gravidez. Esta opção poderá ser indicada em doentes no 3º trimestre em que completem a RT após o parto, no entanto, nos restantes trimestres, o atraso na radioterapia poderá ter implicações no prognóstico da doente. No entanto, o tempo limite para o início da radioterapia com intuito de minimizar o risco de recidiva local não está estabelecido. Em relação à axilar, apesar do número relativamente pequeno de estudos publicados, a BGS parece ser segura em doentes cN0 utilizando a marcação com 99-Tc em conjunto com linfocintigrafia. A utilização do azul patente habitualmente é evitada pelo risco de reações alérgicas e anafilaxia.

A quimioterapia sistémica parece ser segura para o feto a partir do 2º Trimestre. A hormonoterapia está contraindicada em todos os trimestres da gravidez.

# 8

---

## PAPEL DA RADIOTERAPIA NO CARCINOMA DA MAMA

*Isabel Bravo - Bárbara Castro - Tiago Ramos - Fausto Sousa  
Isabel Rodrigues - André Laranja - Isabel Azevedo - Helena Pereira*

### **Princípios básicos de radiobiologia**

As radiações ionizantes utilizadas em Radioterapia (RT) causam danos às células ou tecidos através da deposição de energia numa sequência de eventos. Os efeitos biológicos da radiação no corpo humano dependem do tipo de radiação (intensidade, energia, tempo de exposição) e da célula / tecido / órgão específico. A radiação ionizante, pela sua elevada energia, é capaz de penetrar na matéria, ionizar os átomos, romper ligações químicas e causar danos nos tecidos biológicos, numa escala temporal que varia entre microssegundos e horas / dias / anos / gerações.

Os efeitos decorrentes do uso das radiações ionizantes sobre o organismo, variam desde alguns segundos até dezenas de anos, dependendo dos processos envolvidos. As alterações biológicas provocadas pela radiação, podem afetar uma célula de várias maneiras, resultando em morte prematura, atraso na divisão celular ou modificação genética que é transmitida para as gerações posteriores. Todas estas lesões são causadas a nível celular ou molecular. Os efeitos biológicos posteriormente manifestados, são devidos ao impacto dessas lesões em milhões de células, num órgão ou tecido.

Existem ainda diversos fatores que afetam a resposta da célula à radiação:

- Fatores físicos [dose, taxa de dose, fracionamento, Transferência Linear de Energia (LET) e eficácia biológica relativa (RBE)];
- Fatores químicos (radiossensibilizadores, radioprotetores, concentração de O<sub>2</sub>);
- Fatores biológicos (estado proliferativo, fase do ciclo celular, estado fisiológico ou metabólico, constituição genética da célula).

A constituição genética e bioquímica é um fator determinante na resposta molecular à radiação, estando já identificadas várias moléculas, através das quais, as células detetam as lesões radio-induzidas. O reconhecimento destas lesões, ativa as vias de transdução de sinais adequados da resposta celular à lesão. Este processo é influenciado pelos processos de sinalização internos das células, bem como, de fatores externos como a hipóxia, citocinas, contacto intercelular e matriz extracelular. O resultado destas interações pode promover a sobrevivência ou morte celular, paragem ou bloqueio do ciclo celular e reparação do ADN ou instabilidade genética, dependendo do modo como as células respondem às lesões radio-induzidas.

Para além dos fatores moleculares e celulares que determinam a radiosensibilidade celular intrínseca, a complexidade da resposta aumenta com as características dos tecidos normais envolventes; enquanto as células e os tecidos podem responder de modo distinto à mesma dose de radiação, a resposta de um tecido específico está bem determinada; as respostas tecidulares são essencialmente determinadas pela taxa de proliferação celular e capacidade de repopulação dos tecidos.

As respostas dos tecidos tumorais à radiação, apresentam maior variabilidade do que a resposta dos tecidos normais.

Estas diferenças biológicas são exploradas no fracionamento da dose em radioterapia, em que os protocolos são estabelecidos empiricamente, explorando as diferenças da resposta biológica à mesma dose de radiação, entre tecidos normais e tumorais.

Os 5 R s da Radiobiologia, os fatores biológicos que influenciam a resposta dos tecidos normais e tumorais à RT: Reparação, Redistribuição, Repopulação, Reoxigenação e Radiossensibilidade, representam as bases biológicas do fracionamento em Radioterapia; a divisão da dose total em várias frações poupa os tecidos normais ao permitir a reparação dos danos subletais entre as frações, bem como a sua repopulação.

Simultaneamente, a divisão da dose em frações, aumenta os danos tumorais ao permitir a reoxigenação e redistribuição das células tumorais nas fases mais radiosensíveis do ciclo celular, entre frações do tratamento.

A dose total, a dose por fração e o tempo total de tratamento, representam os parâmetros cruciais do tratamento de Radioterapia. A diferença no formato da curva de sobrevivência após exposição à radiação entre tecidos de resposta precoce e tardia, mostra que as relações entre a dose total, dose por fração e o número de frações para tecidos normais de resposta tardia (divisão celular lenta), tecidos normais de resposta precoce (divisão celular rápida) e tumores (idem), fornecem as informações básicas necessárias para a otimização do fracionamento em Radioterapia. Considerando estas diferenças entre os tecidos normais, a magnitude da dose por fração, é o fator dominante, na determinação dos efeitos biológicos tardios. Por outro lado, o número de frações, o intervalo entre as frações e o tempo total de tratamento determinam a resposta aguda dos tecidos à exposição à radiação.

A identificação dos mecanismos e processos subjacentes à resposta dos tecidos normais e tumorais à radiação, permitindo a implementação de novas estratégias terapêuticas, possibilitando um tratamento mais adap-

tativo aos diferentes tipos de tumores e às especificidades individuais dos doentes e maior eficácia, jogando com diferentes tipos de fracionamento [convencional, hipofracionamento moderado ou extremo (SBRT)], diferentes magnitudes de dose por fração, diferentes tipos de energia e partículas ionizantes utilizadas (eletrões, fótons, prótons, neutrões...), assim como, utilizando fármacos radiosensibilizadores ou radioprotectores para potenciar efeitos biológicos da radiação bem como novas técnicas de radiosensibilização.

## Introdução

A radioterapia (RT) foi considerada até 1997, data de publicação dos resultados dos protocolos randomizados *British Columbia e Danish Group*, nada mais do que uma terapêutica locorregional no tratamento do cancro da mama, associada a elevadas taxas de toxicidade cardiovascular, diluindo-se o ganho terapêutico antineoplásico num significativo aumento das taxas de mortalidade iatrogénica [19-21% nos doentes tratados antes de 1993 com um *hazard ratio* (HR): 1,19 a 1,21]. A modernização dos equipamentos de tratamento médico (aceleradores lineares) e das técnicas de obtenção de imagem [tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de positrões (PET)] vieram permitir uma definição mais precisa dos alvos a tratar e dos órgãos de risco (OAR) limitantes de dose. Planeamentos e dosimetrias tridimensionais progressivamente mais sofisticadas [radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radioterapia de imagem guiada (IGRT), *Volumetric Modulated Arc Therapy* (V-MAT), radioterapia 4D (4DRT) com técnicas de controlo respiratório (*Respiratory Gating* e *Deep Inspiration Breath Hold* (DIBH), etc.] associadas a um apertado controlo de qualidade, diminuíram de forma significativa o ratio toxicidade/efeito terapêutico da RT, transformando-a numa importante arma no controlo locorregional da doença, com tradução num aumento significativo quer da sobrevida livre de doença, quer da sobrevida global, permitindo para além disso, obter excelentes resultados cosméticos.

Cerca de um terço dos tratamentos efetuados num serviço de radioterapia são dirigidos a pacientes portadores de cancro da mama,<sup>1</sup> devido

em parte à sua prevalência como doença oncológica, mas também pelo importante papel da radioterapia em todos os estádios e fases da doença (curativo a paliativo).

A vontade do doente deve fazer parte integrante da decisão terapêutica, nomeadamente em situações em que as opções terapêuticas são equivalentes em termos de sobrevivência e controlo loco-regional.

## **Lesões não invasoras**

### **Neoplasia Lobular (anteriormente denominado Carcinoma Lobular *In Situ*)**

É atualmente considerado um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma invasor em ambas as mamas, não havendo indicação para tratamento adjuvante de Radioterapia, independentemente do tipo de abordagem cirúrgica prévia. No entanto variantes existem, tal como padrão pleomórfico, que parecem comportar-se como um carcinoma ductal *in situ* de alto grau, devendo o seu tratamento ser individualizado, após discussão multidisciplinar.

### **Carcinoma da Mama Ductal *In Situ***

O diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* numa biópsia mamária deve motivar a sua excisão cirúrgica (conservadora ou mastectomia total),<sup>2</sup> com objetivo principal de prevenir a sua evolução para uma lesão invasora ou deteção antecipada da mesma em peça histológica.

Todas as doentes submetidas a cirurgia conservadora com margens adequadas (> 2 mm) devem realizar radioterapia pós-operatória [1A *Level Of Evidence* (LOE)], uma vez que esta se associou a uma redução de 50% no risco relativo de recorrência local, seja sob a forma de doença invasora (50% dos casos), seja novamente sob a forma de carcinoma *in situ*, com conseqüente redução no número de re-excisões<sup>3</sup>. Caso o doente seja submetido a mastectomia total, a radioterapia não está indicada, exceção de casos de margens positivas ou escassas e alargamento inviável das mesmas.

O tratamento de radioterapia adjuvante consiste na irradiação da mama em esquema convencional (50 Gy em 25 frações, a 2 Gy / fração) ou hipofracionado (42 Gy em 16 frações, a 2,6 Gy / fração). Em qualquer destes esquemas, é preconizada a realização de dose adicional (boost) de 10 a 16 Gy à loca tumoral, nos doentes de alto risco de recorrência, uma vez que esta abordagem mostrou impacto significativo, na redução da recorrência local.<sup>4</sup>

A irradiação parcial da mama, nomeadamente em esquemas acelerados (> 2,5Gy / dia), para o carcinoma ductal *in situ* foi recentemente aceite nas *guidelines* da *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO),<sup>5</sup> desde que cumpridos todos os seguintes pressupostos: (1) Diagnosticados por exame imagem; (2) Dimensões ≤ 2,5 cm de diâmetro; (3) Margens livres ≥ 3 mm; (4) Grau nuclear baixo a intermédio.

A omissão de RT após cirurgia conservadora tem vindo a ser equacionada para subgrupos de doentes com reduzida esperança de vida e histologias favoráveis.<sup>6,7</sup> Vários índices de prognóstico podem ser usados como auxiliares na estratificação dos doentes a quem deve ser oferecida a realização de Radioterapia, entre os quais figura a escala prognóstica de Van Nuys modificada (tabela 1). De um modo geral é aceite que lesões de carcinoma ductal *in situ* com < 1 cm, grau nuclear baixo ou intermédio, recetores hormonais positivos e margens cirúrgicas adequadas, possam ser submetidas apenas a cirurgia conservadora, desde que o doente esteja devidamente esclarecido dos riscos e os aceite.<sup>8</sup>

SCORE	1	2	3
Tamanho tumor (mm)	<15	16-40	>41
Margem (mm)	>10	1-9	<1
Classificação patológica	Não-alto grau sem necrose	Não-alto grau com necrose	Alto grau com ou sem necrose
Idade (anos)	>60	40-59	<40

**Tabela 1:** Escala de Prognóstico de Van Nuys Modificada

**Legenda:** A cada categoria é atribuído entre 1 a 3 pontos (Score).

Score baixo (4-6) – Aconselhada vigilância após cirurgia conservadora (nível evidência IB);

Score intermédio (7-9) – A radioterapia deve ser parte integrante da abordagem conservadora;

Score alto (10-12) – Deve ser considerada a realização de mastectomia total.

Existem contra-indicações relativas e absolutas para a realização de radioterapia, as quais devem ser sempre tidas em consideração antes de qualquer abordagem cirúrgica, podendo condicionar o tipo de cirurgia a realizar [por exemplo: RT prévia (avaliação caso a caso); Gravidez no 1º ou 2º trimestre; Comorbilidades cardio-respiratórias e/ou esqueléticas; genéticas (ataxia telangiectásica, xeroderma pigmentosum, ...) etc].

### **Carcinoma invasor mama - estadios iniciais e irradiação ganglionar regional**

No carcinoma invasor localizado, após mastectomia parcial, a irradiação total da mama (WBRT) como tratamento adjuvante reduz o risco de recorrência local e aumenta a sobrevida.<sup>6,9</sup> O benefício no controlo local é potenciado através da aplicação de uma dose adicional de radiação à loca tumoral (*boost*), por radioterapia externa ou braquiterapia.<sup>10,12</sup> Para além da importância de planos de tratamento computadorizados 3D, com ou sem técnicas moduladas, para uma irradiação eficaz dos volumes alvo e redução da toxicidade aos órgãos de risco, podem ser utilizadas técnicas adicionais como o tratamento em inspiração profunda ou em decúbito ventral ou lateral.

Dada a variabilidade anatómica e clínica das doentes, é da competência do radioncologista a individualização do tratamento, quanto à escolha de posicionamento, energia e técnica de tratamento.

Tal como anteriormente referido, a radioterapia é parte integrante do tratamento conservador. A sua omissão poderá ser equacionada sempre que comorbilidades significativas, idade superior ou igual a 70 anos, ausência de doença ganglionar, tumores pequenos e imunohistoquímica favorável (recetores hormonais positivos, Her2 negativo e índices proliferativo <15%) em doentes dispostas a realizar hormonoterapia. Esta omissão encontra-se associada a um aumento da recidiva local (1,4 vs. 4,3%), mas sem impacto significativo na sobrevivência global,<sup>16</sup> pelo que esta decisão deverá ser discutida com a doente. Outros fatores de risco deverão ser tidos em conta, como o tipo e grau histológico, a invasão linfocelular e perineural assim como a sobrevivência expectável, espe-

cialmente em doentes com idade aparente inferior à cronológica, bom estado geral e sem comorbilidades importantes. Esta omissão foi considerada nas *guidelines* da NCCN em doentes com idade  $\geq 70$  anos; já nos consensos de St. Gallen de 2019, a maioria consensual para omissão de radioterapia, só foi obtida para doentes com idade superior a 80 anos.<sup>17</sup>

Em casos selecionados, em mulheres com idade  $\geq 50$  anos, com tumores  $\leq 3$  cm, sem componente intraductal extenso, sem invasão linfovascular, com margens  $\geq 2$ mm e sem doença ganglionar, poderá ser ponderada a irradiação parcial da mama acelerada (APBI), em alternativa à WBRT<sup>13</sup>, segundo os critérios de seleção estabelecidos na (Tabela 2).<sup>14,15</sup>

Seleção de Doentes para APBI	GEC-ESTRO 2009 Categoria de Baixo Risco	ASTRO 2017 Categoria Suitable
Idade	$\geq 50$ anos	$\geq 50$ anos
Margem	$\geq 2$ mm	$\geq 2$ mm
Estadio T	T1 ou T2 (se $\leq 3$ cm)	Tis ou T1
Estadio N	pN0 pós BGS ou EA	pN0 (i+, i-) pós BGS ou EA
Carcinoma Invasor	Ductal, Tubular, Mucinoso, Colóide e Medular	Ductal, Tubular, Mucinoso e Colóide
LCIS associado	Permitido	Permitido
DCIS	Não	Permitido se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detetado em contexto de rastreio</li> <li>• Grau nuclear intermédio ou baixo</li> <li>• Tamanho <math>\leq 2,5</math> cm</li> <li>• Margens <math>\geq 3</math>mm</li> </ul>
Grau Histológico	Qualquer	Qualquer
Multicentricidade	Unicêntrico	Unicêntrico
Multifocalidade	Unifocal	Unifocal
Invasão Linfovascular	Não	Não
Componente Intraductal Extenso	Não	Não
Mutação BRCA 1/2	Indiferente	Não presente
Recetores Hormonais	Qualquer	RE +
QT neoadjuvante	Não	Não

**Tabela 2:** Critérios de seleção para APBI segundo as diferentes sociedades.

Na WBRT, a dose total e fracionamento convencional é de 50Gy em 25 frações, a 2Gy/dia, 5 vezes por semana. No entanto, a evidência atual mostra que o hipofracionamento (40 a 42,5 Gy em 15 ou 16 frações) não é inferior ao convencional, mostrando até menores efeitos adversos na toxicidade cutânea aguda.<sup>19,20</sup> A ASTRO recomenda, que o hipofracionamento seja oferecido a todas as doentes, desde que não esteja prevista a irradiação das áreas de drenagem ganglionares, dado ainda não existir evidência suficiente para esta última.<sup>20,21</sup>

Também não existe ainda, evidência suficiente, para recomendar o hipofracionamento na irradiação da parede torácica pós mastectomia total. Deve ainda ser referido que, após análise das populações incluídas nos protocolos de hipofracionamento publicados até ao momento, a percentagem de doentes submetidas a tratamento sistémico com quimioterapia e/ou terapêuticas alvo, é muito baixo (Ex: Protocolo *Import Low* com menos de 4% de doentes submetidas a QT e 1% a terapêuticas anti-Her2), desconhecendo-se por isso a real impacto, do somatório de toxicidades, das diferentes terapêuticas.

A dose adicional à loca tumoral permite um maior controlo local, sendo recomendada em doentes com perfis tumorais desfavoráveis (alto risco), como idade inferior a 50 anos, carcinoma de alto grau ou margens focalmente positivas. Poderá ser omitida em doentes com > 70 anos, com carcinomas de grau baixo ou intermédio e margens  $\geq 2$  mm. Nos restantes doentes deverá ser equacionada. A dose adicional à loca tumoral por RT externa deverá variar entre 10 a 16Gy em 4 a 8 frações.<sup>10,12</sup>

O benefício da irradiação ganglionar (axilar, supraclavicular e cadeia mamária interna), após cirurgia (mastectomia parcial ou total), na diminuição da taxa de recidiva locorregional e sistémica foi comprovado com os estudos MA.20, EORTC 22922/10925 e DBCG-IMN<sup>22,23</sup>. A irradiação das áreas ganglionares está indicada sempre que, doentes com 4 ou mais gânglios positivos, tumores T3 e T4, esvaziamento axilar ganglionar insuficiente (< 9 gânglios), conglomerados adenopáticos e/ou evidência de extensão extracapsular, ou outros fatores de prognóstico desfavorável como idades jovens (<40), alto grau histológico, negatividades dos recetores hormonais, positividade para Her2, índice

proliferativo alto e invasão linfovascular. A inclusão da mama interna deve ser sempre considerada, em particular em doentes jovens, com tumores centrais ou mediais, e características desfavoráveis, ainda que sem evidência de envolvimento ganglionar secundário, bem como em doentes com metastização ganglionar, a menos que previsível toxicidade significativa a nível cardíaco ou pulmonar.

Nos doentes com micrometástases em gânglio sentinela, não existe benefício em realizar tratamento adicional dirigido às regiões ganglionares.<sup>24</sup> No caso de 1 a 3 gânglios positivos, a evidência não é tão consensual, mas deverá ser sempre ponderada, tendo em conta os fatores de risco presentes. O protocolo IBCSG 23-01 e ACOSOG Z0011 vieram demonstrar que nos doentes com 1 a 2 gânglios sentinela positivos, o esvaziamento axilar não trouxe benefício significativo na recorrência locoregional e na sobrevida global,<sup>25,26</sup> pese embora os *bias* de conceção e análise estatística dos mesmos, bem como técnicas de radioterapia obsoletas e administração de doses elevadas de radiação axilares.

## **Carcinoma localmente avançado e inflamatório da mama**

A quimioterapia neoadjuvante assume-se cada vez mais como uma modalidade de tratamento em doentes com carcinoma localmente avançado da mama, carcinomas inflamatórios da mama, em doentes com *imunohistoquímica* desfavorável (receptores hormonais negativos e / ou Her2 positivo) ou com intuito *downsizing*, permitindo não só um aumento do número de cirurgias conservadoras, bem como na avaliação da resposta e sensibilidade do tumor ao tratamento sistémico<sup>27</sup>. Esta abordagem terapêutica levanta novos desafios, tanto cirúrgicos como de radioterapia, bem como de avaliação da resposta ao tratamento, uma vez que ainda não existe evidência da melhor prática a realizar neste contexto, aguardando-se os resultados dos protocolos de investigação em curso, nos quais se pondera quando realizar ou mesmo quando omitir qualquer um destes tratamentos.

O benefício da radioterapia no aumento do controlo loco-regional e da sobrevida, nos doentes com cancro de mama após cirurgia conservadora

ou mastectomia está bem estabelecido<sup>28,29</sup>. No entanto os estudos iniciais que validaram estes resultados, não incluíram doentes tratados com QT neoadjuvante e resposta completa, colocando em causa a extrapolação dos seus resultados neste (crescente) subgrupo de doentes.

Não existem até à data estudos randomizados publicados com indicações de radioterapia pós mastectomia no contexto de tratamento sistémico neoadjuvante. As *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) baseiam as indicações e extensão do tratamento de radioterapia, ao estágio mais extenso da doença (pré ou pós-neoadjuvância)<sup>2</sup>. As *guidelines* Japonesas recomendam radioterapia pós mastectomia para pacientes com resposta à neoadjuvância, tendo como base as características pré-tratamento do tumor, independentemente da resposta à terapia sistémica.<sup>30</sup>

Alguns estudos retrospectivos sugerem que uma resposta patológica completa do tumor primário e das suas metástases ganglionares (ypT0N0) está associada a bom controlo loco regional da doença, sugerindo a possibilidade de omissão de radioterapia, nestes doentes.<sup>31</sup>

*Le Scodan et al.* analisou 134 doentes que atingiram resposta patológica completa após tratamento sistémico neoadjuvante e concluiu que a radioterapia pós mastectomia não apresentou impacto significativo no prognóstico. Nos 78 doentes que realizaram radioterapia não houve melhoria da taxa de recorrência local nem um aumento significativo da sobrevida.<sup>32</sup>

A realização de radioterapia baseia-se nos resultados de um dos primeiros e maiores estudos retrospectivos realizados, Huang *et al.* que reportou *outcomes* de 679 pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante com ou sem radioterapia pós-mastectomia. Os resultados deste estudo, com um follow-up de 10 anos, demonstraram que a adição de radioterapia reduz a recorrência local (11% vs. 22%) e melhora a sobrevida-específica em doentes T3, estágio III e em doentes com mais de 4 gânglios axilares positivos.<sup>33</sup>

As recomendações da NCCN no caso de um carcinoma localmente avançado com resposta à quimioterapia neoadjuvante sugerem que o tratamento subsequente deverá passar por cirurgia seguida de radioterapia

à mama / parede torácica e áreas ganglionares, em função da extensão inicial da doença. Relativamente à irradiação da cadeia mamária interna as *guidelines* afirmam que esta devem ser incluída, se clinicamente envolvida e que deve ser fortemente considerada a sua inclusão quando fatores de prognóstico desfavoráveis (IIB).

Permanece a questão se a resposta patológica completa poderá ser usada para identificar um grupo de doentes com previsibilidade de baixas taxas de recorrência nas quais a radioterapia pós-mastectomia possa ser omitida. Estão a decorrer dois estudos clínicos randomizados de fase III (Alliance A011202 e NSABP B-18/B-27) que procuram trazer algumas respostas a estas questões, ou mesmo identificar grupos de doentes a quem após correta avaliação de resposta, possa ser omitida a cirurgia realizando apenas radioterapia radical.<sup>34</sup>

## **Radioterapia Concomitante**

À semelhança do que acontece para outros tumores, tem surgido um crescente interesse no tratamento concomitante de quimioterapia (radiossensibilização) e radioterapia em doentes portadores de cancro da mama inoperáveis. Quando a resposta do tumor à quimioterapia não é suficiente para tornar o tumor operável, a radioterapia concomitante pode ser uma arma terapêutica valiosa para “resgatar” as doentes com fracas respostas à terapia sistémica isolada, permitindo assim submeter a cirurgia um número crescente de pacientes.<sup>35</sup>

Num estudo com 867 doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante (incluindo antraciclinas), 186 destes doentes não atingiram resposta patológica significativa (<50% de redução tumoral); 38 destes doentes foram submetidos a radioterapia com conversão, em mais de 80% dos casos, em doença ressecável, sendo que tal aconteceu em todos os 5 doentes tratados com o esquema concomitante (5-FU + RT). A sobrevida destes doentes foi superior à esperada para doentes com carcinoma localmente avançado (48% aos 5 anos). O efeito sinérgico destes dois tratamentos, provou ter um benefício clínico. No entanto mais de metade dos doentes apresentaram complicações pós-cirúrgicas sobretudo com

doses acima de 54Gy, sendo necessário mais investigação para estabelecer as doses e esquema de quimioterapia sensibilizadora a utilizar.<sup>36</sup>

Esta estratégia de tratamento não está atualmente preconizada nas diferentes linhas orientadoras da prática clínica, estando no entanto já disponíveis vários estudos retrospectivos, que nos indicam o seu valor terapêutico.<sup>37</sup>

Impõe-se a necessidade de prosseguir no estudo e validação dos agentes, doses e esquemas de sensibilização mais indicados, para a realização de radioterapia concomitante no contexto neoadjuvante do tratamento do cancro de mama localmente avançado/ inflamatório/inoperável.

## **Radioterapia após mastectomia total**

Após mastectomia total, a radioterapia adjuvante mostrou reduzir as taxas de recidiva locorregional e melhorar a sobrevivência global e específica em doentes selecionadas. Os estudos DBCG 82b e 82c (doentes com tumores primários > 5cm ou com invasão da pele ou fáscia do musculo peitoral e/ou pN+, submetidas a radioterapia adjuvante entre 1982 e 1989/90) demonstraram diminuição da taxa de recidiva locorregional, aumento da sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global estatisticamente significativas aos 10 anos.<sup>38,39</sup> De igual modo, no ensaio randomizado de British Columbia (com doentes pN+ tratadas de 1979 a 1986), o benefício foi estatisticamente significativo na sobrevivência livre de recorrência locorregional e sistémica, bem como na sobrevivência global e específica aos 20 anos. Este resultado foi observado tanto no grupo com 4 gânglios metastizados, quanto no grupo com 1-3 gânglios positivos.<sup>40</sup> A meta-análise de 2014 da EBCTCG (8135 doentes pN0, pN1-3 ou pN4+) veio a confirmar este resultado, tanto para 1-3 gânglios como para  $\geq 4$  gânglios envolvidos, sendo que a radioterapia adjuvante à parede torácica e áreas ganglionares diminuiu significativamente as taxas de recorrência locorregional (8,1 *versus* 26,0% aos 10 anos,  $p < 0,001$ ), recidiva global (51,9 *versus* 62,5% aos 10 anos,  $p < 0,001$ ) e mortalidade específica (58,2 *versus* 66,4% aos 20 anos,  $p = 0,001$ ). Este efeito não se verificou para pN0. Não esquecer que estes estudos foram conduzidos numa era em que não existiam as tera-

pêuticas sistêmicas nem técnicas de radioterapia contemporâneas, o que pode ser uma limitação à interpretação dos resultados.<sup>41</sup> No entanto, num estudo retrospectivo da SEER (com cerca de 90 000 doentes com tumores <5cm) não foi verificado benefício na realização de radioterapia em doentes com tumores <2cm e até 2 gânglios positivos. Assim, na ausência de evidência mais consistente, a realização de radioterapia adjuvante neste grupo de doentes deve ser ponderada e a sua indicação individualizada.<sup>42</sup>

Os critérios de seleção (excluindo situações após QT neoadjuvante) são os seguintes:<sup>2</sup>

- Tumores de grandes dimensões (T3/4);
- Margem cirúrgica positiva (e re-excisão não possível) ou negativa, mas <1mm;
- Envolvimento ganglionar (sempre que  $\geq 4$  gânglios envolvidos, conglomerado ganglionar ou extensão extracapsular; todas as outras situações devem ser sujeitas a avaliação individualizada, sendo que, sempre que 1-3 gânglios positivos, deve ser fortemente considerada);
- Ponderar a realização de radioterapia adjuvante sempre que doentes com fatores de risco desfavorável, nomeadamente histologia grau 3, tumores com >2cm, idade jovem/pré-menopausa, invasão linfovascular extensa e tumor medial/central.<sup>47</sup>

O tratamento deve incidir sobre a parede torácica, áreas ganglionares supra e infraclaviculares, cadeia mamária interna (se tecnicamente viável) e axila, utilizando fracionamento convencional. Embora exista já um estudo Fase III, no qual o hipofracionamento não demonstrou inferioridade (no que toca a toxicidade), esta abordagem requer ainda validação sempre que necessária a inclusão das áreas drenagem ganglionares.<sup>44</sup>

## **Radioterapia no contexto de reconstrução mamária**

A principal preocupação quando a radioterapia é conjugada com técnicas de reconstrução (sejam imediatas ou diferidas; com recurso a implante, expansor ou tecidos autólogos) é a taxa considerável de complicações descrita na literatura, com potencial prejuízo da qualidade de vida das doentes e do resultado cosmético.<sup>45</sup>

A realização de radioterapia após reconstrução autóloga imediata tem sido associada a taxas de complicação particularmente altas, baseando-se sobretudo em séries retrospectivas com inclusão de poucas doentes.<sup>46</sup> Porém, no que diz respeito a revisões sistemáticas e meta-análises mais recentes que comparam radioterapia após (em reconstrução imediata) ou antes (em diferida) do procedimento de reconstrução autóloga, não foi verificado um efeito significativo consistente do *timing* da radioterapia na taxa global de complicações<sup>4</sup>, sendo a taxa de complicações infecciosas da ferida cirúrgica também semelhante entre os dois grupos<sup>48</sup> (embora tenha sido reportada maior fibrose<sup>49</sup> e um número superior de procedimentos de revisão após radioterapia sobre uma reconstrução imediata).<sup>47</sup> Igualmente, o estudo prospetivo do MROC não observou um impacto significativo da radioterapia nas taxas de complicações 1 ano após cirurgia. O *score* BREAST-Q (que avalia expectativas, bem-estar e satisfação quanto à reconstrução) foi mais baixo antes da reconstrução diferida, tendo normalizado após 1-2 anos.<sup>50</sup> Assim, a radioterapia após retalho autólogo imediato será talvez melhor tolerada do que o tradicionalmente considerado. A taxa de complicações (incluindo esteatonecrose) após reconstrução autóloga (em qualquer *timing*) ronda os 34%,<sup>47</sup> pelo que a estratégia de reconstrução e respetivas complicações devem ser individualizadas e discutidas com a doente antes da mastectomia total.

A reconstrução com implante é ainda hoje a forma de reconstrução mais utilizada, sendo que a radioterapia neste contexto está associada a taxas superiores de contratura capsular e falência da reconstrução.<sup>45</sup> Numa meta-análise, comparando a irradiação do implante definitivo e a irradiação do expansor, esta última mostrou estar associada a menos contraturas capsulares (RR 0,44; IC95% 0,29-0,68). Todavia, apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa, a falência da reconstrução tendeu a ser mais frequente após irradiação do expansor.<sup>51</sup> Esta tendência não foi observada no estudo conduzido pelo MROC, onde 10,7% das doentes apresentaram complicações major (perda do implante ou falência da reconstrução) após irradiação tanto do implante quanto do expansor.<sup>52</sup>

A radioterapia prévia á reconstrução diferida com retalho autólogo está associada a menor morbidade pós-operatória (OR 0,21; IC95% 0,1-0,4) do que

com implante.<sup>53</sup> O estudo do MROC confirmou estes resultados, verificando-se um aumento do risco de complicações aos 2 anos após implante com a adição de radioterapia, o que não foi observado após reconstrução autóloga.<sup>50</sup>

É ainda de sublinhar que a radioterapia é tecnicamente exequível no contexto de reconstrução, podendo ser utilizadas técnicas de intensidade modulada na tentativa de homogeneizar a dose e poupar a dose ao implante/expansor. O principal desafio, a par do que acontece após mastectomia total, é a irradiação da cadeia mamária interna que, por se encontrar num plano mais interno (intratorácico) poderá acarretar maior dose de radiação ao coração e pulmão.<sup>45</sup>

As taxas de complicações após radioterapia associada a reconstrução, embora atualmente não sejam tão elevadas quanto inicialmente se considerava, são ainda assim significativas. Daí a importância de oferecer às doentes informação realista e correta, gerindo as suas expectativas relativamente ao que esperar do processo de reconstrução conjugado com a necessidade de realizar radioterapia.

## **Tratamento de cancro metastático da mama**

O MBC é uma doença altamente heterogénea e com grande variabilidade de apresentações, que podem ir desde a metástase solitária, até à metastização difusa com falência multiorgânica.<sup>54</sup> Embora o tratamento preconizado assente sobretudo em terapêuticas sistémicas, as abordagens multidisciplinares que incluem tratamento loco regional (TLR), como RT e/ou Cirurgia, tem ganho relevo no tratamento destes doentes. Estima-se que cerca de 50-60% das doentes portadoras de MBC irão necessitar ao longo da sua vida de tratamentos de RT, para alívio sintomático e desta forma contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida.<sup>55</sup> Além desta indicação no controlo sintomático, alguns estudos tem sugerido um benefício no TLR ao tumor primário em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Este subgrupo particular de doentes, tal como as doentes oligometastizadas, poderá beneficiar desta abordagem multimodal, já que se trata de doentes com menor carga tumoral e geralmente apenas um órgão envolvido. Estas doentes podem beneficiar de

terapêuticas mais agressivas, tanto sistêmicas como locoregionais, com intervenções cirúrgicas e/ou RT “curativas”, podendo atingir remissões completas e sobrevidas aumentadas.<sup>56,57</sup> Esta população em estadió IV “potencialmente curável” representa cerca de 1-10% dos doentes com diagnóstico “*de novo*” de MBC.<sup>58</sup>

O tratamento de RT nestes doentes deve ser discutido segundo 2 perspectivas distintas, o tratamento do tumor primário e o tratamento local das metástases.

### **Intervenção da RT no Tratamento Locoregional do Tumor Primário**

O TLR do tumor primário é primariamente paliativo, com o objetivo de prevenir complicações locais relacionadas com a evolução da doença (hemorragias, infeções, feridas malignas de difícil controlo, etc.). Contudo, evidência clínica baseada sobretudo em estudos retrospectivos,<sup>59, 60, 61, 62</sup> tem sugerido um impacto positivo do TLR em termos de sobrevida. Este tema é controverso, sendo discutível se o benefício na sobrevida se deve unicamente a tratamentos mais agressivos e radicais ou se, pelo contrário, se deve a uma escolha mais seletiva de doentes, com melhor *performance status* (PS) e/ou tumores de menor perfil de agressividade. O racional biológico<sup>58</sup> para a utilização do TLR em doentes com cancro da mama estadió IV é discutível.

Os potenciais benefícios que justificam a sua prática são:

- Com a remoção do tumor primário, uma “fonte potencial” de células metastáticas é eliminada.
- No ambiente tumoral há libertação de fatores imunossupressores que inibem a resposta do hospedeiro ao tumor. Estudos pré-clínicos em animais têm verificado que, a remoção do tumor pode restaurar a imunocompetência no hospedeiro.
- A redução do número de células tumorais promove um aumento da eficácia dos agentes sistêmicos, pois reduz a probabilidade de aparecimento de clones tumorais quimiorresistentes e reduz o volume de tecido necrótico tumoral, pouco acessível aos fármacos.

Algumas desvantagens têm também sido associadas ao TLR nestes doentes, nomeadamente, a imunossupressão causada, sobretudo pela agressão cirúrgica e aumento em circulação de fatores pro-angiogénicos e fatores de crescimento que podem acelerar a proliferação tumoral. Por sua vez, o aumento da angiogénese tumoral, também torna as células tumorais mais acessíveis aos agentes sistémicos.

A pertinência da questão motivou em 2017 a 4th ESO–ESMO *International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer*,<sup>63</sup> a referir que “a abordagem multimodal, incluindo o TLR com intenção curativa deva ser considerada em pacientes selecionados com doença oligometastática ou com baixo volume metastático e que responderam bem ao tratamento sistémico”. Atribuindo a esta recomendação um baixo nível de evidência (2 estudos prospetivos publicados e com dados contraditórios, (Tabela 3) e salientando que mais estudos prospetivos são necessários neste campo.

País	Ano	N	Terapêutica inicial	Radioterapia	Resultados
Índia <sup>64</sup>	2015	350	Sistémica	De acordo com os protocolos definidos para os estádios I-III	OS TLRVsnoTLR 19.2mVs20.5m HR 1.04, 95% CI 0.81-1.34).
Turquia <sup>62</sup>	2017	274	Cirurgia	De acordo com os protocolos definidos para os estádios I-III	OS - 5anos TLRVsnoTLR 46.4%Vs26.4%; HR 0.66, 95% CI 0.49-0.88
EUA e Canada	Em curso	383	Sistémica	De acordo com os protocolos definidos para os estádios I-III	Sobrevivência
Austria	Em curso	93	Cirurgia	De acordo com os protocolos definidos para os estádios I-III	Sobrevivência

**Tabela 3**

**Legenda:** Estudos prospetivos para avaliação do impacto da terapêutica locoregional no cancro da mama estadio IV ao diagnóstico

## Intervenção da RT no tratamento das metástases

O papel da RT no tratamento das metástases está relacionado com o tratamento sintomático de condições decorrentes do processo de metastização [como hemorragias, dor não controlada, sintomas neurológicos ou emergências oncológicas como a síndrome de compressão medular e síndrome da veia cava superior (SVCS)] ou com intervenções de caráter ablativo, geralmente em contexto de oligometástases.<sup>65</sup>

Relativamente às emergências oncológicas, a compressão medular pode condicionar danos neurológicos importantes, sensitivos e/ou motores, incontinência de esfíncteres ou morte. A cirurgia descompressiva (laminectomia, vertebroplastia, etc.) está indicada em doentes com carga tumoral limitada, bom PS e esperança de vida alargada, não eliminando, no entanto, a necessidade de RT pós-operatória. Em doentes com défices neurológicos (paresias/plegias) instalados com mais de 48 horas de evolução, sem resposta a corticoterapia, a probabilidade do benefício terapêutico é menor.<sup>66</sup> A SVCS é outra emergência oncológica e resulta da compressão da veia cava superior por um processo maligno ou benigno. As etiologias malignas mais frequentes são o cancro do pulmão, distúrbios linfoproliferativos, timomas, cancro do esófago, cancro da tireoide, tumores das células germinativas e o cancro da mama. A radioterapia é um tratamento efetivo no SCVS, evidente em vários estudos, que descrevem taxas de 80% no alívio sintomático. O tratamento desta condição pode implicar uma intervenção mais abrangente que pode incluir ainda corticoterapia, introdução de diuréticos, oxigenoterapia ou mesmo colocação de stents intravasculares.<sup>67</sup>

Os locais mais comuns de metastatização do Cancro da Mama são o Osso, Cérebro, Fígado e Pulmão, e o tratamento das metástases têm especificidades, em função do local de metastização, assim:

**Cérebro:** A seguir ao cancro do pulmão, o cancro da mama é o segundo cancro com maior incidência de metastização cerebral.<sup>68</sup> O tratamento das metástases cerebrais pode incluir cirurgia, radiocirurgia (SRS) ou RT holocraniana. A SRS é uma técnica de RT emergente, que utiliza esquemas de hipofracionamento extremo, administrando com grande

precisão doses elevadas de radiação por fração, altamente conformacionadas a pequenos volumes tumorais, com taxas de controlo local elevadas. A SRS tem indicação em doentes com lesões metastáticas de dimensões reduzidas e em número limitado (geralmente de 1-4 lesões).<sup>69</sup> Vários ensaios randomizados estão em curso que avaliam o impacto da SRS em doentes com maior carga metastática cerebral.<sup>70</sup> Outra técnica importante é a RT holocraniana, mais utilizada em doentes com carga tumoral intracraniana, marcada. Os últimos estudos randomizados verificaram que, apesar de melhorar o controlo da doença intracraniana, não tem impacto na sobrevida global e pode diminuir a qualidade de vida dos doentes devido à toxicidade neurocognitiva.<sup>71</sup> A destruição dos neurónios do hipocampo foi postulada como a causa principal responsável pela deterioração neurocognitiva desta técnica. Adicionalmente, as metástases cerebrais raramente afetam a região do hipocampo, e nesse sentido foi desenvolvida uma técnica de RT holocraniana com poupança do hipocampo. Estudos iniciais têm revelado resultados promissores na preservação funcional neurocognitiva, sem compromisso do controlo da doença.<sup>70</sup>

**Osso:** A metastização óssea é um evento comum, ocorre em cerca de 80% dos casos de Cancro da Mama, manifestando-se sobre a forma de dor de intensidade variável, hipercalcemia ou fratura patológica. O tratamento multidisciplinar com terapêutica sistémica (HT; QT; etc.), agentes moduladores do osso (bifosfonatos, denosumab), radiofármacos (strontium89, samarium153), cirurgia e/ou RT pode representar uma importante abordagem terapêutica no controlo da dor, fratura e sintomas neurológicos.<sup>72</sup> O tratamento antiálgico da dor óssea com RT, permite a diminuição de dor em cerca de 60-85% dos doentes e o alívio completo dos sintomas foi reportado entre 15%-58%, em alguns estudos.<sup>73</sup>

**Pulmão e Fígado:** Cerca de 2-12% das doentes com cancro da mama são portadoras de metástases hepáticas e 20-50% de metástases pulmonares.<sup>74</sup> A terapêutica sistémica representa o tratamento primário de eleição, com obtenção de respostas parciais ou completas, mais ou menos sustentadas e conseqüente aumento da sobrevida. Em doentes bem selecionados, oligometastáticos, o tratamento local agressivo das metástases

pulmonares ou hepáticas pode induzir respostas completas e sobrevidas prolongadas, com impacto na OS.<sup>67</sup> Técnicas de radioterapia hipofracionada como a Radioterapia esterotáxica têm-se mostrado efetivas, atingindo taxas de controlo local das metástases de 70-90%.<sup>57,75</sup>

## **Referências / Bibliografia**

1. Borrás JM, Lievens Y, Barton M, Corral J, Ferlay J, Bray F, Grau C. How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol.*;119(1):5-11. (2016 Apr).
2. Cancer Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, Version 3.2019, (consulted in 30.10.2019).
3. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* (11):CD000563. (2013 Nov21).
4. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, Hoffman K, Hunt K, Wong J, Halasz LM, Freedman G, Prosnitz R Jr, Yassa M, Nguyen DHA, Hijal T, Haffty BG, Wai ES, Truong PT. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol.*3(8):1060-1068. (2017 Aug 1).
5. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.*;7(2):73-79. (2017 Mar- Apr).
6. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* (2005).
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* (2002).
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* (2002).
9. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* (2011).
10. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol.* (2007).
11. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* (2001).
12. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* (1997).
13. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, noninferiority trial. *Lancet.* (2017).
14. Polgár C, Limbergen E Van, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partialbreast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe

- Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group ba. *Radiother Oncol.*(2010).
15. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* (2017).
  16. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* (2015).
  17. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care.* 2019;103-110. (2019).
  18. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* (2010).
  19. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* (2013).
  20. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: An American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2011).
  21. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* (2018).
  22. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol.* (2011).
  23. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* (2015).
  24. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* (2013).
  25. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* (2014).
  26. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* (2017).
  27. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.*;310:1455-61 (2013).
  28. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh PJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg.* ;172:711-32 (1970).
  29. Tapley ND, strongos WJ Jr, Fletcher GH, et al. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no

- adjuvant chemotherapy. *Cancer*.;49:1316-9. (1982).
30. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline for radiation treatment of breast cancer, (2015 edition).
  31. David Krug, Bianca Lederer et al. Relationship of omission of adjuvant radiotherapy to outcomes of locoregional control and disease-free survival in patients with or without pCR after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A meta-analysis on 3481 patients from the Gepar-trials, *Journal of Clinical Oncology* 33:15\_suppl, 1008-1008 (2015).
  32. Le Scodan, J.Selz,D. Stevens, et al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,82,pp.e1-e7(20,12).
  33. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves localregional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*.;22:4691-9 (2004).
  34. Eleftherios P. Mamounas, Omitting Surgery in Complete Responders After Neoadjuvant Chemotherapy: The Quest Continues ,*Ann Surg Oncol* 25:3119–3122 (2018).
  35. V. Mandilaras, N. Bouganim, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer—time for a new paradigm. *Oncol*.;22(1) (2015 Feb).
  36. Huang E, McNeese MD et al. Locoregional treatment outcomes for inoperable antracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;53:1255-33 (2002).
  37. Kinner, K.A., Silberman, H., Florentine, B. et al. -Preoperative Paclitaxel and Radiotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Surgical Aspects. *Ann Surg Oncol*, 7: 145. (2000).
  38. Overgaard M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*.;353(9165):1641-8. (1999 May 15).
  39. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. ;337(14):949-55. (1997 Oct 2).
  40. Ragaz J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*.;97(2):116-26. (2005 Jan 19).
  41. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*.;383(9935):2127-35. (2014 Jun 21).
  42. Huo D, et al. Use of Postmastectomy Radiotherapy and Survival Rates for Breast Cancer Patients with T1-T2 and One to Three Positive Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*.;22(13):4295-304. (2015 Dec).
  43. Truong PT, et al. Patient subsets with T1-T2, node-negative breast cancer at high locoregional recurrence risk after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 62(1):175-82. (2005May 1).

44. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, Jin J, Liu XF, Yu ZH, Ren H, Li N, Lu NN, Tang Y, Tang Y, Qi SN, Sun GY, Peng R, Li S, Chen B, Yang Y, Li YX. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, noninferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*;20(3):352-360. (2019 Mar).
45. Ho AY, et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol.*18(12):e742-e753. (2017 Dec)
46. Tran NV, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.*;108(1):78-82. (2001 Jul).
47. Schaverian MV, et al. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: a systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*;66(12):1637-51. (2013 Dec).
48. Olsen MA, Nickel KB, Fox IK, Margenthaler JA, Wallace AE, Fraser VJ. Comparison of Wound Complications After Immediate, Delayed, and Secondary Breast Reconstruction Procedures. *JAMA Surg.*;152(9):e172338. (2017 Sep 20).
49. Berbers J, et al. 'Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?' A systematic review of the literature. *Eur J Cancer.*;50(16):2752-62. (2014 Nov).
50. Billig J, et al. Should Immediate Autologous Breast Reconstruction Be Considered in Women Who Require Postmastectomy Radiation Therapy? A Prospective Analysis of Outcomes. *Plast Reconstr Surg.*139(6):1279-1288. (2017 Jun).
51. Lee KT, et al. Optimal Sequencing of Postmastectomy Radiotherapy and Two Stages of Prosthetic Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 24(5):1262-1268. (2017 May).
52. Santosa KB, et al. Postmastectomy Radiation Therapy and Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: Is There a Better Time to Irradiate? *Plast Reconstr Surg.* 138(4):761-9. (2016 Oct).
53. Barry M, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 127(1):15-22. (2011 May).
54. Sumayah Al-Mahmood, Justin Sapiezynski, et al. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res.* (2018).
55. Steinauer K, Gross MW, Huang DJ, Eppenberger-Castori S, Guth U. Radiotherapy in patients with distant metastatic breast cancer. *Radiat Oncol.* 30;9:126. (2014).
56. Trovo M, Furlan C, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol.* 126(1):177-180 82018 Jan).
57. Scorsetti M, Franceschini D, et al. Stereotactic body radiation therapy: promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast.*26:11-7 (2016 Apr).
58. Pagani O, Senkus et al; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.*102(7):456-63 (2010 Apr 7).
59. Choi SH, Kim JW, et al. Locoregional Treatment of the Primary Tumor in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer: A Radiation Oncologist's Perspective. *Clin Breast Cancer.*18(2) (2018 Apr).
60. Altundag K. Do We Consider Locoregional Treatment of Primary Site in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer?: Numerous Data Are Accumulating!. *Clin*

- Breast Cancer.18(3) (2018 Jun)
61. Soran A. ASO Author Reflections: Is Intensifying Loco-Regional Treatment in the Early Course of De Novo Stage IV Breast Cancer Reasonable? *Ann Surg Oncol.* 25(Suppl 3):663-664 (2018 Dec).
  62. Soran A, Ozmen V, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 25(11):3141-3149 (2018 Oct).
  63. Cardoso F, Senkus E, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.*;29(8):1634-1657. (2018 Aug 1).
  64. Badwe R, Hawaldar R, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*16(13):1380-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00135-7. (2015 Oct).
  65. Possanzini M, Greco C. Stereotactic radiotherapy in metastatic breast cancer. *Breast.* 41:57-66 (2018 Oct).
  66. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 16(4):1613-24. (1998).
  67. Talapatra K, Panda S, et al. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Cancer Res Ther.*12(2):515-9 (2016 Apr-Jun).
  68. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol;* 22:2865. (2004).
  69. Salama JK, Chmura SJ. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.*:e8-15. (2015).
  70. Berghoff AS, Preusser M. New developments in brain metastases. *Ther Adv Neurol Disord.* 11 (2018).
  71. Robin TP, Rusthoven CG. Strategies to Preserve Cognition in Patients With Brain Metastases: A Review. *Front Oncol.*8:415. (2018 Oct 9).
  72. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79(4):965-76. (2011).
  73. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 7:4. (2017).
  74. Wiltshire S, Potter A. Palliative radiotherapy in modern practice. *Cancer Forum.* 36(2) (2012).
  75. Tree AC, Khoo VS, et al, Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 14(1):e28-37. (2013 Jan).

# 9

---

## TRATAMENTO SISTÊMICO DA DOENÇA PRECOCE

### 9.1. TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE: HER2 POSITIVO

*Paulo Cortes*

#### **Introdução: qual a importância da terapêutica neoadjuvante no cancro da mama precoce HER2 positivo?**

A terapêutica combinada com bloqueio anti HER2 e quimioterapia é um componente essencial do tratamento neo/adjuvante do cancro da mama precoce HER2 positivo.

Atualmente, a terapêutica neoadjuvante é a abordagem preferencial no cancro da mama HER2 positivo estadio 2 ou 3. Permite melhorar as opções cirúrgicas, administrar um tratamento sistêmico eficaz, obter informações

prognósticas e direcionar a terapêutica subsequente com base na extensão da doença residual, com melhoria nos *outcomes* a longo prazo.<sup>1</sup>

A resposta patológica completa (pCR) em doentes com cancro da mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante englobando quimioterapia (QT) e agentes biológicos anti-HER2 associa-se a um aumento substancial do tempo até recidiva ou morte.<sup>2</sup>

Isto foi demonstrado na análise combinada CTNeoBC que incluiu 11.955 doentes com cancro da mama, tratados com terapêutica neoadjuvante e que demonstrou a existência de uma associação entre resposta patológica completa (pCR) e *outcomes* a longo prazo, sobretudo em doentes com cancro da mama triplo negativo (sobrevivência livre de eventos [EFS]: HR 0.24, IC 95% 0.18–0.33; sobrevivência global [OS]: 0.16, IC 95% 0.11–0.25) e HER2+ tratados com trastuzumab (EFS: HR 0.39, IC 95% 0.31–0.50; OS: HR 0.34, IC 95% 0.24–0.47).<sup>3</sup> Os doentes que obtiveram pCR definida como ypT0 ypN0 ou ypT0/is ypN0 apresentaram um benefício de OS. A pCR associou-se a uma melhoria dos *outcomes* a longo prazo no subgrupo de doentes HER2+ independentemente do estado do recetor hormonal. No entanto, os resultados após terapêutica neoadjuvante foram mais favoráveis em doentes com tumores HER2+ positivos e recetores hormonais negativos que receberam trastuzumab (EFS: HR 0.15, IC 95% 0.09–0.27; OS: HR 0.08, IC 95% 0.03–0.22).

Mais tarde, foi conduzida outra meta-análise em doentes com cancro da mama HER2+ submetidos a terapêutica neoadjuvante, que incluiu mais três estudos do que a análise anterior.<sup>4</sup> No total, foram incluídos 36 ensaios clínicos aleatorizados e estudos de coorte, tendo sido demonstrado que a obtenção de pCR em doentes com cancro da mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante se associava a um tempo mais prolongado até à recidiva ou morte.

Globalmente, a melhoria de EFS foi substancial nos doentes que alcançaram *versus* que não alcançaram pCR (HR 0.37, intervalo de probabilidade [IP] 95% 0.32–0.43). Esta associação foi mais pronunciada em doentes com recetores hormonais negativos (HR 0.29, IP 95% 0.24–0.36) em comparação com doentes com recetores hormonais positivos (HR 0.52, IP 95% 0.40–0.66).

## Qual o benefício de trastuzumab mais quimioterapia?

Em 2005 foram feitos grandes progressos no tratamento neoadjuvante do cancro da mama HER2 positivo.

Um pequeno estudo aleatorizado conduzido pelo grupo do MD Anderson confirmou, pela primeira vez, o papel das terapêuticas anti HER2 no contexto neoadjuvante. Só foram reportados 42 casos, mas a adição de trastuzumab a quimioterapia sequencial com paclitaxel e FEC resultou numa elevada taxa de pCR de 66,7%, comparativamente com 25% para o braço da quimioterapia isolada ( $p=0.02$ ).<sup>5</sup>

Não obstante o pequeno tamanho da amostra, a atualização dos dados de eficácia e segurança deste estudo confirmou os resultados iniciais e demonstrou que a sobrevivência livre de doença era significativamente superior nos doentes tratados com trastuzumab.<sup>6</sup>

Seguidamente, o ensaio NOAH demonstrou uma duplicação da taxa de pCR de 19% para 38% em tumores com aumento de expressão de HER2 com a adição de trastuzumab a QT.<sup>7</sup> Neste ensaio foram aleatorizados doentes com cancro da mama HER2+ localmente avançado ou inflamatório para um esquema de QT neoadjuvante incluindo doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo com ou sem trastuzumab administrado antes e após a cirurgia durante 1 ano. A adição de trastuzumab aumentou significativamente a EFS, com uma EFS a 3 anos de 71% (IC 95% 61–78] com trastuzumab *versus* 56% (IC 95% 46–65) sem trastuzumab (HR 0.59, IC 95% 0.38–0.90,  $p=0.013$ ). A DFS e OS após quimioterapia e trastuzumab foram significativamente superiores nos doentes com pCR *versus* sem pCR. É de salientar que a pCR se manteve um fator prognóstico relevante para DFS e OS na análise multivariada, mesmo após ajustar para o estado de recetores hormonais, idade e grau do tumor. A OS a 3 anos foi de 96% nos doentes com pCR em comparação com 86% nos doentes sem pCR.

Após uma mediana de seguimento de 5,4 anos, o benefício da adição de trastuzumab à QT demonstrado no estudo NOAH manteve-se.<sup>8</sup> A EFS aos 5 anos foi de 58% (IC 95% 48–66) nos doentes tratados com trastuzumab e 43% (IC 95% 34–52) nos doentes tratados apenas com QT (HR 0.64, IC 95% 0.44–0.93;  $p=0.016$ ).

No estudo TECHNO, doentes com cancro da mama HER2+ com  $\geq 2$  cm ou carcinoma inflamatório foram tratados com quatro ciclos de epirrubicina e ciclofosfamida seguidos de quatro ciclos trissemanais de paclitaxel e trastuzumab antes da cirurgia.<sup>9</sup> Após a cirurgia, trastuzumab foi continuado até o doente completar um ano de tratamento. O estudo reportou uma pCR, definida como ausência de tumor residual invasivo na mama e gânglios linfáticos, de 39%.

## **A evidência favorece o bloqueio HER2 com trastuzumab ou lapatinib?**

O estudo GeparQuinto comparou a administração de lapatinib ou trastuzumab em combinação com o esquema sequencial de epirrubicina e ciclofosfamida seguido de docetaxel.<sup>10</sup> Neste estudo, a taxa de pCR definida como ypT0 ypN0 sem carcinoma ductal *in situ* foi significativamente superior no braço de trastuzumab (31.3% vs. 21.7% com lapatinib;  $p=0.05$ ). A comparação direta de trastuzumab e lapatinib demonstrou que a pCR com QT e lapatinib era significativamente inferior à alcançada com QT e trastuzumab.

Os resultados do ensaio de fase 2 aleatorizado GEICAM 2006-14, que utilizou o mesmo esquema de quimioterapia do ensaio GeparQuinto, foram similares, já que a taxa de pCR no braço de trastuzumab (48%) foi o dobro do braço de lapatinib (24%).<sup>11</sup>

O bloqueio anti HER2 com lapatinib em monoterapia não deve ser utilizado no tratamento neo/adjuvante do cancro da mama precoce HER2 positivo, fora do contexto de ensaios clínicos.

## **Qual o benefício do duplo bloqueio HER2 com lapatinib e trastuzumab?**

Foram conduzidos cinco ensaios neoadjuvantes englobando 1025 doentes que compararam trastuzumab mais lapatinib com trastuzumab ou lapatinib em monoterapia.

O ensaio de fase III NeoALTTO teve como objetivo primário a determinação da taxa de pCR, definida como desaparecimento completo de tumor inva-

sivo na mama. Foi alcançado um aumento significativo de pCR com o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib em combinação com paclitaxel (51.3%) *versus* paclitaxel e trastuzumab (29.5%) ou lapatinib e paclitaxel (24.7%).<sup>12</sup> A taxa de pCR total, definida como desaparecimento do carcinoma invasivo na mama e gânglios da axila, foi um objetivo secundário do estudo e também demonstrou a superioridade do duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib. Não foram observadas disfunções cardíacas *major*. Foi reportada maior incidência de diarreia de grau 3 nos braços de lapatinib (23.4%) e lapatinib mais trastuzumab (21.1%) em comparação com trastuzumab em monoterapia (2%).

Posteriormente, foi feita uma avaliação de EFS e OS e da relação entre pCR (definida como ypT0/is ypN0) e EFS e OS na população global do estudo e nos subgrupos de recetores hormonais negativos e positivos após um seguimento mediano de 6,7 anos.<sup>13</sup> As taxas de EFS a seis anos foram de 67%, 67% e 74% com lapatinib, trastuzumab e lapatinib mais trastuzumab, respetivamente (lapatinib *vs.* trastuzumab: HR 0.98; IC 95% 0.64–1.51; p=0.93]; lapatinib mais trastuzumab *vs.* trastuzumab: HR 0.81; IC 95% 0.52–1.26; p=0.35]). As taxas de OS a seis anos foram 82%, 79% e 85% para lapatinib, trastuzumab e lapatinib + trastuzumab, respetivamente (lapatinib *vs.* trastuzumab: HR 0.85; IC 95% 0.49–1.46; p=0.56]; lapatinib + trastuzumab *vs.* trastuzumab: HR 0.72; IC 95% 0.41–1.27; p=0.26]). Doentes com pCR alcançaram EFS e OS a 6 anos significativamente mais elevadas (77% e 65%; 89% e 77%, respetivamente) em comparação com doentes sem pCR, tanto na *coorte* global como na *coorte* com recetores hormonais negativos.

O ensaio CHER-LOB foi um ensaio de fase II aleatorizado não comparativo que avaliou QT neoadjuvante com taxanos e antraciclina em combinação com trastuzumab, lapatinib, ou trastuzumab mais lapatinib, em doentes com cancro da mama HER2+ em estadio II ou IIIa.<sup>14</sup> As taxas de pCR foram comparáveis nos braços de trastuzumab e lapatinib em monoterapia (25% e 26.3%) e inferiores à do braço da combinação (46.7%). Diarreia, toxicidades dermatológicas e hepáticas foram mais frequentes nos doentes tratados com lapatinib.

No ensaio aleatorizado de fase III NSABP B41, 529 doentes foram aleatorizados para receber trastuzumab, lapatinib ou o duplo bloqueio com tras-

tuzumab e lapatinib, sempre em combinação com paclitaxel semanal e após terem efetuado 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida.<sup>15</sup> Embora a taxa de pCR tenha sido superior no braço de duplo bloqueio HER2 com lapatinib e trastuzumab (62%) comparativamente com 52.5% no braço de trastuzumab, a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0.095$ ). Além disso, só 63% dos doentes no braço de duplo bloqueio completaram o tratamento, essencialmente devido à toxicidade gastroenterológica, comparativamente com 78% no braço de trastuzumab.<sup>15</sup>

O ensaio de fase III aleatorizado CALGB 40601, que teve um desenho de estudo semelhante ao NeoALTTO, demonstrou uma taxa de pCR numericamente superior para o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib (51%), comparativamente com o braço de trastuzumab isolado(40%), mas, tal como no ensaio B41, a diferença de pCR não foi estatisticamente significativa.<sup>16</sup>

## **Qual o benefício do duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab?**

Com o aparecimento de pertuzumab e o claro benefício, nomeadamente na sobrevivência global, demonstrado em contexto metastático com a sua associação a trastuzumab no estudo CLEOPATRA,<sup>17</sup> o duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab foi testado no tratamento neoadjuvante.

O ensaio aleatorizado de fase II NeoSphere aleatorizou doentes com cancro da mama HER2+ operável ou localmente avançado para 4 ciclos de tratamento neoadjuvante com (A) docetaxel e trastuzumab, (B) docetaxel, trastuzumab e pertuzumab, (C) trastuzumab e pertuzumab, ou (D) docetaxel e pertuzumab.<sup>18</sup> Após a cirurgia, os doentes nos braços A, B e D receberam 3 ciclos de QT com o esquema FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina e ciclofosfamida) e os doentes tratados com trastuzumab e pertuzumab neoadjuvante sem QT (braço C) efetuaram tratamento adjuvante com 4 ciclos de docetaxel seguidos de 3 ciclos de FEC. O objetivo primário do estudo foi pCR na mama, avaliada na população global de doentes.

A pCR no grupo de doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab com docetaxel (B) foi significativamente maior comparativamente à obtida nos

doentes tratados com trastuzumab e docetaxel (A; 45.8% vs. 29%,  $p=0.0141$ ) e com docetaxel e pertuzumab (D; 24%). É de salientar que o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab sem quimioterapia (C) permitiu alcançar uma pCR de 16.8%. Foi alcançada pCR em tumores com recetores hormonais positivos e negativos, embora em maior percentagem nos últimos (63.2%).

O desenho deste estudo de fase II e a reduzida dimensão da amostra não permitiram análises de subgrupos que ajudem a clarificar o papel preditivo da pCR em relação ao estado do recetor hormonal.

A incidência de eventos adversos (AEs) graves foi semelhante nos grupos A e B (10–17%), mas menor no grupo C (4%). Os efeitos adversos de grau 3 ou superior mais comuns foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia.

Na análise a 5 anos do estudo NeoSphere, os doentes que alcançaram pCR tiveram uma sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival* - PFS) e DFS superiores em comparação com os doentes que não alcançaram pCR (85% vs. 76%, HR 0.54).<sup>19</sup> Não foram registados novos AEs ou toxicidades a longo prazo e a tolerabilidade foi semelhante em todos os grupos de tratamento na análise combinada de terapêutica neoadjuvante e adjuvante.

O duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab aumenta a PFS independentemente da pCR e estado de recetores hormonais. No entanto, conforme reportado noutros ensaios de terapêutica neoadjuvante, o benefício é maior em doentes com recetores hormonais negativos.

O estudo multicêntrico de fase 2 TRYPHAENA avaliou o perfil de tolerabilidade, sobretudo cardíaca, de três esquemas de tratamento neoadjuvante combinando pertuzumab com trastuzumab e QT com antraciclinas ou derivados de platina no tratamento do cancro da mama precoce HER2+.<sup>20</sup> No estudo, doentes com cancro da mama HER2+ operável, localmente avançado ou inflamatório, foram aleatorizados para 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT neoadjuvante, 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel (A), 3 ciclos de FEC sem bloqueio HER2 seguidos de 3 ciclos de docetaxel combinado com trastuzumab e pertuzumab (B) ou 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT englobando docetaxel e carboplatina (C). Os

doentes receberam terapêutica adjuvante com trastuzumab até completar um ano de tratamento. Embora este fosse um ensaio desenhado para avaliar tolerabilidade, é de salientar que a maioria dos doentes obteve pCR ou resposta parcial, o que se traduziu numa taxa de resposta de 89.6% a 94.7%. A taxa de pCR ypT0/is foi de 61.6% no braço A, 57.3% no braço B e 66.2% no braço C.<sup>20</sup>

## **O trastuzumab e pertuzumab ev podem ser substituídos por administrações sc?**

No estudo HannaH, 596 doentes foram aleatorizados para trastuzumab administrado por via endovenosa (ev) ou subcutânea (sc) com uma dose fixa de 600 mg de 21 em 21 dias, concomitante com docetaxel seguido por FEC. Após a cirurgia os doentes continuaram com trastuzumab até completar um ano de tratamento.<sup>21</sup>

Demonstrou-se a não inferioridade da administração subcutânea de trastuzumab comparativamente com endovenosa quer na farmacocinética ou na pCR ( 45,4% vs. 40,7%).<sup>21</sup>

Mais recentemente, foi estudada uma nova formulação subcutânea com uma combinação de dois anticorpos monoclonais, trastuzumab e pertuzumab, numa ampola única com uma combinação de dose fixa (PH FDC SC).

A avaliação preliminar do ensaio aleatorizado de fase III FeDeriCa, que comparou PH FDC SC com pertuzumab e trastuzumab endovenoso, demonstrou eficácia e segurança comparáveis. A formulação subcutânea poderá permitir uma administração mais rápida e menos invasiva de pertuzumab e trastuzumab com maior preferência e grau de satisfação dos doentes.<sup>22,23</sup>

## **A terapêutica anti HER2 deve ser administrada concomitantemente com antraciclinas ou sequencialmente?**

No ensaio TRYPHAENA a combinação de trastuzumab e pertuzumab foi geralmente bem tolerada, independentemente da administração sequencial ou concomitante com QT com antraciclinas, ou carboplatina.<sup>20</sup>

Por outro lado, o ensaio de fase III ACOSOG Z1041 demonstrou que a administração concomitante de trastuzumab com antraciclina (epirrubicina), não originou um benefício clínico adicional, embora tivessem sido reportadas percentagens semelhantes de declínio assintomático da fração de ejeção ventricular esquerda.<sup>24</sup>

Neste ensaio, os doentes foram aleatorizados para quimioterapia com paclitaxel seguido de 5-FU, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC-75) concomitante com trastuzumab ou para FEC isolado, seguido de trastuzumab administrado com o paclitaxel. A pCR reportada no braço de trastuzumab concomitante com antraciclina foi de 54.2% e no braço de trastuzumab sequencial, com taxano após antraciclina foi de 56.5%.<sup>24</sup>

Com base nestes dados, não é aconselhada a administração concomitante de terapêutica anti HER2 com antraciclina.

## **Podemos omitir as antraciclina do tratamento HER2 neoadjuvante?**

Os esquemas de quimioterapia mais utilizados no cancro da mama precoce HER2 positivo consistem numa combinação de antraciclina e agente alquilante e de taxano sequencial.

Vários ensaios clínicos avaliaram a possibilidade de diminuição da cardiotoxicidade da quimioterapia utilizando esquemas de QT sem antraciclina.

O estudo GETN-A demonstrou que a combinação de docetaxel e carboplatina com trastuzumab era ativa, alcançando uma taxa de pCR na mama e gânglios linfáticos de 39%.<sup>25</sup>

O ensaio aleatorizado de fase III TRAIN 2 investigou se a adição de antraciclina se associava a um benefício de pCR versus um esquema de carboplatina e taxano em combinação com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.<sup>26</sup> O estudo incluiu doentes com cancro da mama HER2+ em estadios 2 e 3, não tendo demonstrado um aumento significativo da proporção de doentes que alcançaram pCR definida como ypT0/is ypN0 com a uti-

lização de antraciclina e duplo bloqueio HER2. Foi alcançada pCR em 67% dos doentes no grupo que recebeu versus 68% no grupo que não recebeu antraciclina ( $p=0.95$ ). O perfil de toxicidade dos dois esquemas diferiu, com maior incidência de neutropenia febril no grupo de doentes tratados com antraciclina. A disfunção sistólica ventricular esquerda foi rara em ambos os grupos (1% vs. 0%).

No ensaio não comparativo TRYPHAENA, a taxa de pCR alcançada com trastuzumab e pertuzumab no grupo com e sem antraciclina foi semelhante.<sup>27</sup>

Por outro lado, o ensaio de terapêutica adjuvante BCIRG-006 demonstrou aos 10 anos uma OS e sobrevivência livre de doença (disease-free survival - DFS) semelhantes com o esquema de carboplatina e docetaxel e o esquema baseado em antraciclina, ambos associados a trastuzumab.<sup>28</sup>

Os dados disponíveis estabelecem, portanto, como esquemas de terapêutica neoadjuvante no cancro da mama precoce, HER2 positivo, a quimioterapia sequencial com antraciclina-taxanos ou a combinação de docetaxel e carboplatina (sobretudo quando se pretende evitar a cardiotoxicidade), com bloqueio HER2 (preferencialmente duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab).<sup>1</sup>

## **É possível diminuir a intensidade da quimioterapia ou abolir os esquemas de QT?**

A percepção de que alguns tumores HER2+ se associavam a um prognóstico favorável, mesmo com tratamentos adjuvantes menos agressivos<sup>29</sup>, e da menor taxa de pCR em tumores HER2 positivos com RH positivos<sup>3,4</sup>, levou ao desenho de ensaios em que se investigou uma menor intensidade de tratamento sistémico, associado ao bloqueio HER2.

O ensaio KRISTINE comparou, no tratamento neoadjuvante de cancro da mama HER2 positivo, um esquema de quimioterapia convencional com docetaxel e carboplatina associado a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab (TCH+P) com T-DM1 mais pertuzumab (T-DM1+P). Foi obtida uma taxa de pCR significativamente superior para o braço de TCHP (55.7%), comparativamente com T-DM1+P (44.4%), ( $p = 0.016$ ).<sup>30</sup>

As doentes continuaram com o bloqueio anti HER2 no tratamento adjuvante. Após uma mediana de seguimento de 37 meses, registaram-se mais eventos de progressão locoregional antes da cirurgia, no braço de T-DM1+P, com menor número de eventos adversos de grau 3 ou superior durante o tratamento neoadjuvante, mas mais efeitos adversos que motivaram descontinuação da terapêutica durante o tratamento adjuvante.<sup>31</sup>

O ensaio *umbrella* WSG ADAPT estudou a hipótese de diminuir a intensidade da quimioterapia e de individualizar a terapêutica neoadjuvante do cancro da mama precoce HER2 positivo.

No subensaio WSG ADAPT de terapêutica neoadjuvante na população com tumores HER2 positivos e RH negativos, foi possível obter uma pCR de 90%, utilizando um esquema de quimioterapia menos intenso, com 12 semanas de paclitaxel semanal, sem antraciclinas ou alquilantes, associado ao duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab.<sup>32</sup>

Por outro lado, dados preclínicos e clínicos sugerem que há correlações bidirecionais complexas entre as vias de sinalização HER2 e RH33 que a via RH pode constituir um importante mecanismo de escape nos tumores HER2 positivos e RH positivos.<sup>34</sup> Portanto, pode ser clinicamente relevante combinar terapêuticas alvo que bloqueiem ambas as vias de sinalização.

O ensaio de fase II TBCRC006 avaliou a combinação de lapatinib com trastuzumab num esquema de tratamento neoadjuvante sem quimioterapia, em doentes com cancro da mama precoce HER2 positivo.<sup>35</sup> As doentes com tumores RH positivos receberam também tratamento com letrozol, que foi associado a análogo LHRH nas mulheres em pré-menopausa. Foi obtida uma taxa de pCR de 21% no grupo com doença HER2 e RH positiva, que receberam tratamento com duplo bloqueio HER2 e terapêutica hormonal.

O ensaio WSG ADAPT aleatorizou as doentes com cancro da mama HER positivo e recetores hormonais (RH) positivos para tratamento com T-DM1, TDM-1 com terapêutica hormonal ou para trastuzumab com terapêutica hormonal. Foi registada uma taxa de pCR de 41% nas doentes tratadas com TDM-1, de 41.5% nas tratadas com TDM-1 e terapêutica hormonal e de 15.1% com trastuzumab e terapêutica hormonal ( $p=0.001$ ).<sup>36</sup>

Estes dados suportam a hipótese de que pode haver um subgrupo de doentes com cancro da mama precoce HER2 positivo que não necessitam de quimioterapia, no entanto, esta hipótese necessita de validação e da identificação de biomarcadores apropriados para selecionar os doentes.

## **Qual é o valor preditivo dos biomarcadores no contexto neoadjuvante?**

Foram avaliados diferentes subtipos moleculares e biomarcadores preditivos de pCR, após terapêutica neoadjuvante no cancro da mama HER2 positivo. No entanto, atualmente, não existe nenhum biomarcador validado e só a determinação de HER2 se mantém como biomarcador adequado para decisões terapêuticas na doença HER2 positiva.

O cancro da mama HER2 foi considerado uma única entidade, da mesma forma que o cancro da mama com recetores hormonais positivos foi inicialmente considerado um subtipo uniforme.

Atualmente, temos evidência crescente de que a doença HER2 positiva, tal como é determinada por imuno-histoquímica e/ou hibridização *in situ* por SISH ou FISH, poderá ser tão heterogênea, do ponto de vista clínico e biológico, como os outros subtipos clínicos de cancro de mama.<sup>37</sup>

No cancro da mama precoce HER2 positivo foi encontrada uma associação entre pCR e o status dos recetores hormonais. Os tumores com recetores hormonais negativos foram associados a taxas de pCR mais elevadas, comparativamente com os RH positivos, independentemente do esquema ou da duração da quimioterapia.<sup>3,4</sup>

Existe uma heterogeneidade molecular considerável nos cancros da mama HER2 positivos em relação à expressão genómica e perfil mutacional.

Evidência de estudos pré-clínicos e de estudos clínicos em contexto metastizado, sugerem que o estado mutacional PIK3CA e o subtipo intrínseco do tumor, definido pelo PAM50, podem funcionar como marcadores de resposta as terapêuticas anti-HER2.

Vários autores demonstraram que podemos encontrar os quatro subtipos intrínsecos nos tumores HER2 positivos. A maioria dos casos são HER2 enriched (40–72%), mas os subtipos luminal A (10–27%), luminal B (10–28%) e *basal-like* (7–14%) também estão representados. No entanto, esta distribuição pode variar dependendo do receptor hormonal. Nos recetores hormonais negativos predomina o subtipo intrínseco HER2 *enriched*, com poucos casos de tumores luminais ou *basal-like*. Enquanto isso, nos tumores com recetores hormonais positivos parecem dominar os subtipos luminais com menor percentagem de HER2 enriched ou *basal-like*.<sup>38,39</sup>

Esta heterogeneidade reflete-se na magnitude do benefício das terapêuticas anti-HER2 neoadjuvantes.

Assim, no ensaio NOAH, a pCR obtida no braço com trastuzumab foi mais elevada no subtipo HER2 *enriched*.<sup>40</sup>

Esta associação entre o subtipo HER2 *enriched* e a pCR foi também observada nos doentes tratados com duplo bloqueio HER2, quer com trastuzumab e lapatinib ou com trastuzumab e pertuzumab, em combinação com quimioterapia.<sup>41,42,43</sup>

O valor preditivo das mutações de PIK3CA no cancro da mama HER2 positivo, tratado com terapêutica neoadjuvante anti-HER2 e quimioterapia, foi reportado no ensaio NeoALTTO,<sup>44</sup> em amostras tumorais de participantes nos estudos neoadjuvantes GeparQuattro, GeparQuinto e GeparSixto<sup>45</sup> e numa análise combinada de 967 doentes de cinco estudos clínicos prospectivos com lapatinib e trastuzumab.<sup>46</sup> As mutações PIK3CA foram associadas com uma menor taxa de pCR, mas, sobretudo, nos casos tratados com o duplo bloqueio neoadjuvante com trastuzumab e lapatinib.

A análise de biomarcadores do estudo NeoSphere reportou uma diminuição não significativa na pCR nos doentes com mutação PIK3CA, mas o benefício do tratamento com pertuzumab foi mantido. Neste estudo, só as mutações no exon 9 do PIK3CA foram correlacionados com uma perda de sensibilidade aos anticorpos monoclonais dirigidos ao HER2. Níveis mais elevados da expressão de HER2 estavam associados significativamente a taxas mais elevadas de pCR e a uma interação significativa de tratamento com pertuzumab trastuzumab e docetaxel.<sup>47</sup>

A heterogeneidade molecular do cancro da mama her2 positivo em relação à expressão genómica e o perfil mutacional podem ser relevantes no desenho de futuros ensaios neoadjuvantes. No entanto, atualmente, a avaliação convencional do *status* HER2, por imunohistoquímica ou FISH/SISH deve continuar a ser o único biomarcador adequado para a seleção dos doentes, ou dos esquemas de tratamento, nesta população.

## **O tratamento neoadjuvante permite direcionar o tratamento adjuvante?**

A terapêutica neoadjuvante é a abordagem preferencial nas doentes com cancro da mama HER2 positivo nos estádios 2 e 3 e permite obter uma elevada taxa de respostas patológicas completas.<sup>1</sup>

Atualmente, é possível direcionar a terapêutica adjuvante das doentes com tumores HER2, de acordo com a sua resposta à terapêutica neoadjuvante.

Nas doentes com doença residual invasiva após terapêutica neoadjuvante demonstrou-se que a introdução de tratamento adjuvante com trastuzumab entansina (TDM-1) reduz substancialmente o risco de recidiva com um benefício absoluto de 8% a 12% de redução de risco.<sup>48</sup>

Com base nestes dados, os consensos de St. Gallen 2019 recomendam o tratamento com TDM-1 para as doentes com cancro da mama invasivo residual após terapêutica neoadjuvante com esquemas englobando bloqueio HER2 com trastuzumab ou trastuzumab e pertuzumab.<sup>1</sup>

As doentes que obtiveram uma resposta patológica completa (pCR) devem completar tratamento adjuvante com trastuzumab ou trastuzumab e pertuzumab, tal como foi definido no seu esquema neoadjuvante inicial.<sup>1</sup>

## Referências / Bibliografia

1. H. J. Burstein et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: theSt. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Annals of Oncology* 30: 1541–1557 (2019).
2. Slamon, D. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* (80-. ). 235, 177–182 (1987).
3. Cortazar, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384, 164–172 (2014).
4. Broglio, K. R. et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes. *JAMA Oncol.* 2, 751 (2016).
5. Buzdar, A. U. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 3676–3685 (2005).
6. Buzdar, A. U. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 1317–1325 (2013).
7. Gianni, L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet* 375, 377–384 (2010).
8. Gianni, L. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 15, 640–647 (2014).
9. Untch, M. et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups. *J. Clin. Oncol.* 29, 3351–3357 (2011).
10. Untch, M. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13, 135–144 (2012).
11. Alba E. et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer* 110: 1139-1147 (2014).
12. Baselga, J. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379, 633–640 (2012).
13. Huober, J. et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur. J. Cancer* 118, 169–177 (2019).
14. Guarneri, V. et al. Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study. *J. Clin. Oncol.* 30, 1989–1995 (2012).

15. Robidoux, A. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2- positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 14, 1183–1192 (2013).
16. Carey L. et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: a neoadjuvant phase 3 trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 31(Suppl): abstract 500. (2013).
17. Swain, S. M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 14, 461–471 (2013).
18. Gianni, L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13, 25–32 (2012).
19. Gianni, L. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 17, 791–800 (2016).
20. Schneeweiss, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann. Oncol.* 24, 2278–2284 (2013).
21. Ismael G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-3 breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 869-878 (2012)
22. Antoinette R. Tan et al. Subcutaneous administration of the fixed-dose combination of trastuzumab and pertuzumab in combination with chemotherapy in HER2- positive early breast cancer: Primary analysis of the phase III, multicenter, randomized, open-label, two-arm FeDeriCa study SABCS (2019).
23. Joyce O'Shaughnessy et al. Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa study. *ESMO Breast* (2020).
24. Buzdar A. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC- 75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1317-1325 (2013).
25. Coudert, B. P. et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2–Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of the GETN(A)-1 Trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 2678–2684 (2007).
26. van der Voort, A. et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 38, 501–501 (2020).
27. Schneeweiss, A. et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus

- standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur. J. Cancer* 89, 27–35 (2018).
28. Slamon, D. et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH). in General Session Abstracts S5-04-S5-04 (American Association for Cancer Research, (2016).
  29. Tolaney, S. M. et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 134–141 (2015).
  30. Hurvitz SA. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;19(1):115–126 (2018).
  31. Sara A. Hurvitz SA et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study *J Clin Oncol* 37. (2019).
  32. Nitz UA et al. West-German Study Group (WSG)-ADAPT Investigators. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR-phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab±weekly paclitaxel. *Ann Oncol*;28:2768–2772 (2017).
  33. Giuliano M. et al. Bidirectional crosstalk between the estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. *Breast Care* 8: 256-262. (2013).
  34. Wang, Y. et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers – role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res* 13: R121. (2011).
  35. Rimawi, M. et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2- overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 31: 1726-1731 (2013).
  36. Harbeck N. et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol*;35:3046–3054 (2017).
  37. Prat A. et al. Molecular Features and Survival Outcomes of the intrinsic Subtypes Within Her2-Positive Breast cancer *JNCI J Natl Cancer Inst* 106(8) (2014).
  38. Prat A. et al. Molecular Features and Survival Outcomes of the intrinsic Subtypes Within Her2-Positive Breast cancer *JNCI J Natl Cancer Inst* 106(8) (2014).
  39. Carey LA. et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601: a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 34:542–9 (2016).
  40. Prat A. et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and

- improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res.* 20:511–21 (2014).
41. Llombart-Cussac et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*;18:545–554 (2017).
  42. Swain SM. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 29:646–53 (2018).
  43. Prat A. et al. Association of intrinsic subtypes with pathological complete response (pCR) in the KRISTINE neoadjuvant phase 3 clinical trial in HER2-positive early breast cancer (EBC). Abstract PD3–06. *Cancer Res.* 78 (2017).
  44. Ian J. Majewski et al. PIK3CA Mutations Are Associated With Decreased Benefit to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Targeted Therapies in Breast Cancer *J Clin Oncol* 33 1-8 (2015).
  45. S. Loibl et al. PIK3CA Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti–Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing Breast Cancer *J Clin Oncol* 32:3212–3220 (2014).
  46. S. Loibl et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer – pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab *Annals of Oncology Advance Access published May 13,* (2016).
  47. Bianchini et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer *Breast Cancer Research* 19-16 (2017).
  48. Von Minckwitz G. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 380(7): 617–628 (2019).

## 9.2. TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE: RECETORES HORMONAIS POSITIVOS

*Ana Afonso - Sérgio Azevedo - Cláudia Vieira*

O tratamento neoadjuvante, também designado de primário ou pré-operatório, refere-se à terapêutica efetuada previamente à cirurgia dirigida ao cancro da mama e, atualmente, engloba duas modalidades: a quimioterapia (QT) com ou sem terapêutica alvo anti-HER2 e a hormonoterapia (HT). Estudos randomizados não mostraram diferenças na sobrevivência global entre a QT neoadjuvante e a QT adjuvante. Historicamente, a QT neoadjuvante confere melhores *outcomes* cirúrgicos com redução do número de mastectomias totais. No ensaio Tryphaena, entre 16.7 a 27% das doentes para as quais estava prevista a realização de mastectomia total realizaram cirurgia conservadora.<sup>1,2</sup>

## Indicações

**Doença inoperável:** carcinoma da mama localmente avançado (estádio clínico IIIA-IIIC), não candidatas a cirurgia *upfront* – Estratégia *downstaging*.

**Doença operável:** doença localizada (estádio I ou II), em que se pretende cirurgia conservadora e tal não é possível por rácio dimensional tumor/mama elevado ou resultado estético previsível insatisfatório – Estratégia *downsizing*.

## Avaliação pré-tratamento

Previamente ao tratamento, é necessária biópsia da lesão maligna para diagnóstico histológico, com pesquisa de recetores de estrogénio (RE) e progesterona (RP) e sobre-expressão HER2.3 A ressonância magnética mamária é o exame de eleição para avaliação do tamanho/dimensão tumoral, presença de doença multicêntrica e invasão da parede torácica. A marcação com clips radiopacos permite avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante e guiar o cirurgião para a tumorectomia no ato cirúrgico.

A avaliação ganglionar é composta pela avaliação clínica e ecografia axilar, se o exame clínico for negativo. Na presença de adenopatia axilar palpável está preconizada a biópsia por citologia aspirativa para confirmação do envolvimento ganglionar. O estadiamento para exclusão de doença metastática deve incluir TC toraco-abdomino-pélvico e cintigrafia óssea. A PET-TC está reservada aos casos em que os exames prévios são equívocos.<sup>1</sup>

## QT neoadjuvante

Na QT neoadjuvante do cancro da mama com recetores hormonais positivos utilizam-se esquemas que contenham taxano e antraciclina. Os esquemas utilizados em regime adjuvante também mostraram atividade em neoadjuvância.

### **Esquemas de QT neoadjuvante**

#### **AC-D<sup>4</sup>**

Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV  
q21d x 4 ciclos

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> EV q21d x 4 ciclos

- Nos 4 ciclos de Docetaxel, pré-medicação com corticóide.
- Em caso de toxicidade grave, pode ser adiada QT durante um período máximo de 1 semana. Se toxicidade não resolvida nesse período deve suspender QT e prosseguir para cirurgia imediata. Não devem ser reduzidas as doses dos quimioterápicos.

#### **AC-T *dose dense*<sup>5</sup>**

Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV  
q14d x 4 ciclos

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> EV q14d x 4 ciclos

- Suporte com G-CSF em todos os ciclos (D3 a D10).
- Neutrófilos  $\geq 1000/\mu\text{L}$  e plaquetas  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ .
- Redução de dose em intervalos de 25%, de acordo com grau de toxicidade.

#### **AC-T *dose dense* - T semanal<sup>6</sup>**

Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>  
EV q14d x 4 ciclos

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> EV x 12 semanas

- Nos 4 ciclos de AC, com suporte de G-CSF.
- Neutrófilos  $\geq 1000/\mu\text{L}$  e plaquetas  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ .
- Durante o paclitaxel semanal, os doentes que adiaram/omitiram tratamento, devem completar as 12 doses num período máximo de 15 semanas a contar desde o início do paclitaxel.
- Comparativamente com o esquema *dose dense* anterior (paclitaxel q14 dias), o esquema com paclitaxel semanal poderá ser melhor tolerado, sendo menos frequente a neuropatia, dor músculo-esquelética e ocorrência de reação alérgica.

## TC (esquema sem antraciclina)<sup>7</sup>

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV q21d  
x 4 ciclos

- Todos os ciclos com suporte de G-CSF.

## HT neoadjuvante

HT é uma opção nas doentes com expressão de recetores hormonais fortemente positiva e que não sejam candidatas a QT. A duração da HT deve ser no mínimo 3 a 4 meses, podendo estender até 6 meses ou mais. Nas doentes pós-menopáusicas a preferência é pelos inibidores da aromatase.<sup>8</sup> Nas doentes pré-menopáusicas as opções incluem inibidores da aromatase (com supressão ovárica) e tamoxifeno.<sup>1</sup>

- Anastrozol 1 mg PO id
- Letrozol 2,5 mg PO id
- Exemestano 25 mg PO id

## Avaliação clínica durante o tratamento

Durante o tratamento neoadjuvante deve ser avaliada clinicamente a resposta e garantida a não progressão da doença. A avaliação deve ser prévia a cada ciclo nas doentes sob QT e cada a 4-8 semanas nas doentes sob HT. A avaliação imagiológica durante o tratamento não é rotineiramente recomendada e deve ser realizada em caso de suspeita de progressão de doença.

## Cirurgia

A cirurgia dirigida ao cancro da mama deve ser realizada aproximadamente 3-6 semanas após término de QT. As doentes submetidas a HT, não necessitam de suspender o tratamento. Se existir progressão da doença local durante a neoadjuvância, avançar imediatamente para cirurgia.

## Referências / Bibliografia

1. Breast Cancer. NCCN Guidelines (Version 3.2019).
2. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (2007).
3. 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 29:1634-1657. (2018 Jul 19).
4. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.*;23(12):2676-85. (2005 Apr 20).
5. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.*;21(8):1431-9. (2003 Apr 15).
6. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.*358(16):1663-71. (2008 Apr 17).
7. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.*27(8):1177-83. (2009 Mar 10).
8. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.*29(17):2342-9. (2011 Jun 10).

## 9.3. TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE: TRIPLO NEGATIVO

*Isabel Pazos*

O cancro da mama triplo negativo (TNBC), na imunohistoquímica, não expressa recetores de estrogénio, nem de progesterona (expressão inferior a 1%) e não apresenta amplificação de HER2. No entanto, nos últimos anos, sabemos que os tumores que expressam recetores de estrogénio entre 1-9% têm um comportamento biológico mais afastado dos tumores luminais.<sup>1</sup>

Os cancros da mama triplo negativo representam entre 15-20% de todos os tumores. Biologicamente, têm um comportamento mais agressivo e surgem, preferencialmente, em mulheres pré-menopáusicas. Na ausên-

cia de terapêuticas alvo, a quimioterapia (QT) continua a ser o único tratamento sistêmico disponível na abordagem destas doentes.<sup>2</sup>

O comportamento biológico destes tumores tem características específicas: apresentam uma recorrência precoce, com pico de incidência entre os 3-5 anos após o diagnóstico, sendo a metastização visceral (pulmão, fígado e cérebro) a mais frequente, o que condiciona a sua agressividade.<sup>3</sup>

Se estratificamos o prognóstico do cancro da mama por estadios, (Figura 1) vemos que o fenótipo dos tumores triplo negativos tem pior prognóstico em todos os estadios.<sup>4</sup> Dentro dos tumores triplos negativos (TN) temos alguns subtipos com prognóstico mais favorável, como os carcinomas medulares, apócrino, adenóide cístico, secretor, metaplásico de baixo grau, adenoescamoso. Os que têm prognóstico desfavorável são o carcinoma ductal ou lobular invasor, o metaplásico de alto grau, o mioepitelial e o neuroendócrino de alto grau.

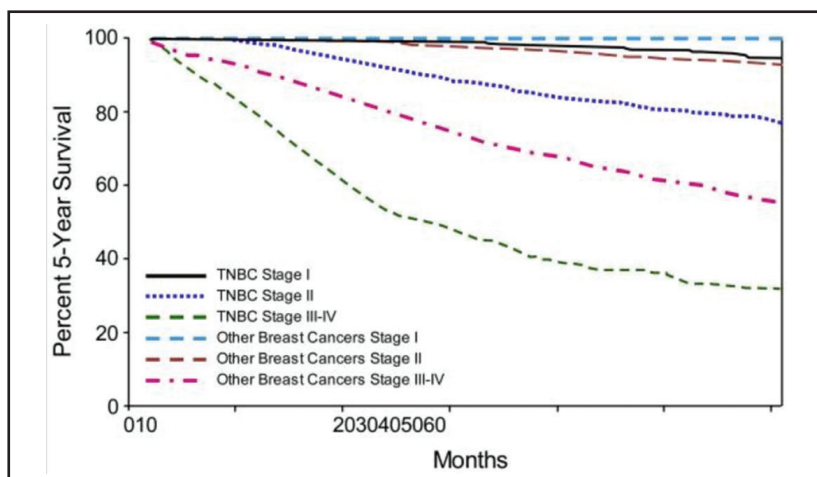


Figura 1

Estes tumores apresentam uma heterogeneidade molecular importante. Se aplicamos um painel genómico poderemos obter os seguintes subtipos: 49% basal, 6% Luminal B, 5% Luminal A, 9% Her2-enriched e 30% claudin low.<sup>5</sup> (Figura 2)

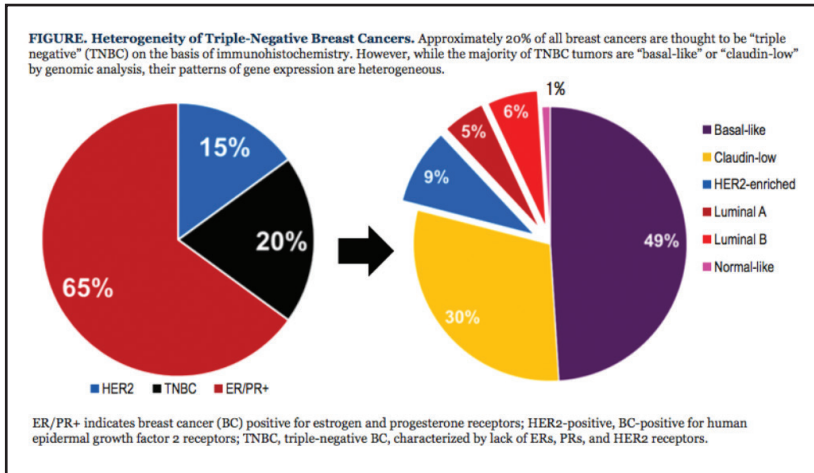


Figura 2

Lehmann (2014) e Burstein, definiram os tipos moleculares de cancro da mama triplo negativo com base nas análises genómicas. Esta classificação pode ser uma importante ajuda para definir a estratégia de tratamento. (Figura 3). Existem vários subtipos dentro desta família de tumores triplo negativo.

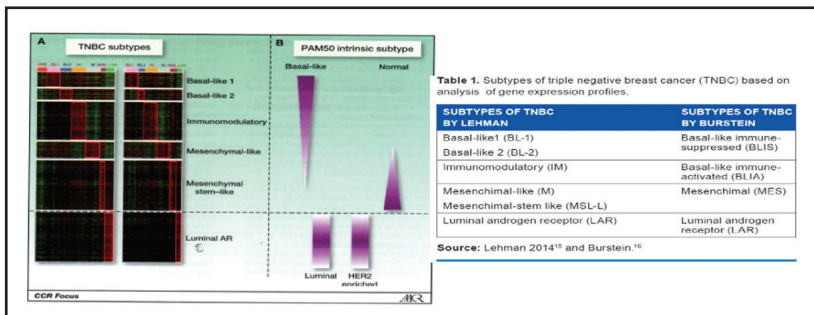


Figura 3

- Em 80% dos casos os tumores triplos negativos apresentam alterações genéticas na f mutação da TP-53 e, em 50-80% dos casos, estes tumores são basal-like com positividade de EGFR e/ou expressão das citoqueratinas basais (CK5, 6, 14 e 17).<sup>6</sup> Os subtipos basal-like tipo 1 e 2 são a maioria dos tumores triplos negativos, têm alterações genéticas

associadas ao ciclo celular sendo por isso mais sensíveis à QT (ex<sup>a</sup>: os taxanos que atuam na divisão mitótica) e têm fenótipos associados a mutação BRCA (a favorecer estratégias terapêuticas com iPARP).

- Os subtipos imunomoduladores, representados pelos carcinomas medulares, têm um prognóstico mais favorável e estão associados à infiltração de grandes.
- Os Subtipos mesenquimatosos, de pior prognóstico, expressam genes que envolvem motilidade e matriz extracelular e representam os tumores metaplásicos definidos como claudin-low (baixa concentração de proteínas claudinas). No futuro a estratégia terapêutica passará pela investigação da via das PI3K, AKT, mTOR.
- Dentro do fenótipo triplo negativo existe um subgrupo de tumores luminais que sobre-expressam recetores de androgénio. Este é um grupo pouco frequente os doentes podem responder a estratégias de tratamento com antiandrogénios.

## Tratamento neoadjuvante

Os tumores da mama classificam-se em estadios e, conforme o estadio assim será definida uma estratégia terapêutica. No caso dos tumores triplos negativos, os tumores com mais de 20mm são candidatos à realização de quimioterapia com o objetivo de obter uma maior taxa de respostas patológicas completas (pCR). Neste subgrupo de doentes, a resposta patológica completa assume particular efeito prognóstico como marcador sub-rogado de sobrevivência (embora não comprovado estatisticamente nos ensaios clínicos) como se pode ver no gráfico da meta-análise de Cortazar.<sup>7</sup> (Figura 4)

As indicações para quimioterapia neoadjuvante (QTNA) foram definidas:<sup>8</sup>

- Tumores localmente avançados e/ou inflamatórios;
- Para obter *downsizing/downstaging* para poder realizar cirurgia conservadora / melhorar as técnicas de oncolástica;
- Tumores > 2 cm e/ou axila positiva;
- O esquema deve incluir taxanos e antraciclina.

Harbeck N publica em The Breast 34(2017): S99-S103, uma avaliação com vários estudos que abordam a terapêutica neoadjuvante e onde

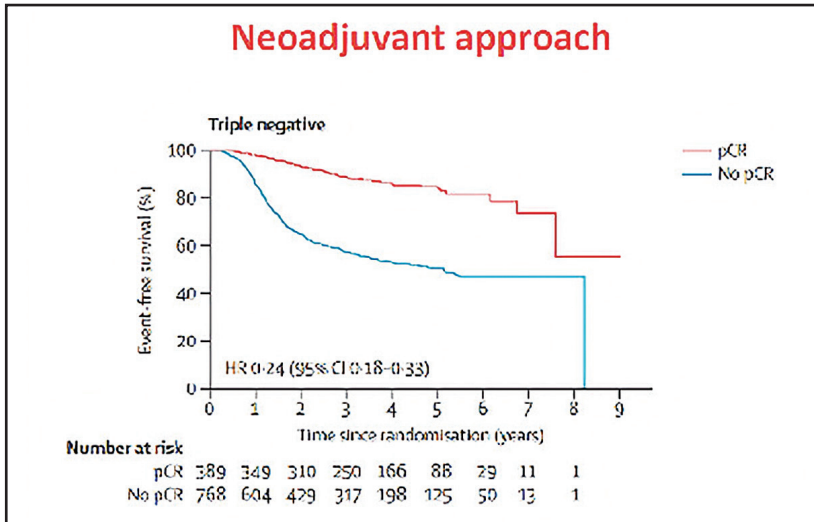


Figura 4

incluem os tumores triplos negativos com tratamento clássico de quimioterapia e estudos com carboplatina e bevacizumab.

O ensaio clínico que associou o bevacizumab ao esquema clássico de antraciclinas e taxanos de forma sequencial, obteve melhoria na taxa de resposta patológica completa, no global uma melhoria de 4% e, nos fenótipos triplo negativo, mais de 10% de benefício.<sup>9</sup>

O ensaio clínico CALGB 4060310, estratificou as doentes para a terapêutica com taxanos e antraciclinas com ou sem bevacizumab e com ou sem carboplatina. As conclusões foram que a associação ao bevacizumab aumentou pCR na Lesão primária da mama mas não na axila 52% vs. 44% (OR, 1.36; P 0.057), ao contrário da associação de carboplatina 41% vs. 54% com significado estatístico (OR, 1.71; P= 0.0029). Ambos apresentaram aumento das toxicidades G3/4, sendo a hipertensão arterial, neutropenia febril, hemorragia e complicações embólicas e hemorrágicas do bevacizumab e as hematológicas da carboplatina. Os autores concluem que com estes resultados não se justifica a utilização do bevacizumab, dando benefício à carboplatina.

Tendo em conta que a estratégia adjuvante as vezes se extrapola para a estratégia neoadjuvante, a utilização do bevacizumab em adjuvante no

ensaio clínico Beatrice<sup>11</sup> resultou ser um estudo negativo quer para a sobrevivência global, quer para sobrevivência livre de progressão, o que levou a que não seja recomendada a utilização deste fármaco, quer em tratamento adjuvante, quer em neoadjuvante.

A utilização dos sais de platino nos diferentes ensaios clínicos fase II e fase III fica registada na metanálise de Poggio. Dos 9 ensaios clínicos incluídos nessa metanálise, de uma forma global, todos eles foram a favor da utilização da platina exceto no estudo GEICAM. Neste estudo, a utilização de taxano foi administrada numa dose mais baixa que o *standard*, a maioria dos tumores tinham fenótipo basal, e houve utilização da ciclofosfamida previamente ao platino o que pode ter enviesado os resultados. Nesta metanálise, os ensaios demonstraram que há benefício da pCR entre 37-52.1%. Dois dos estudos aportavam dados de sobrevivência (sem poder estatisticamente significativo) mas sem benefício na sobrevivência global ou na sobrevivência livre de eventos. A referir que ocorreu toxicidade hematológica mas sem aumento da neurotoxicidade.<sup>12</sup>

A utilização de carboplatina no tratamento neoadjuvante ainda não está completamente definida. Os ensaios clínicos não esclarecem se existe ou não benefício nos doentes com mutação BRCA (mBRCA) pois são poucos os estudos com doentes com mBCRA e os que descrevem a mBCRA não apresentam benefícios na taxa de pCR, como seria de esperar atendendo ao resultado em paliativo do ensaio TNT. Com a ausência de dados genéticos, de sobrevivência global (OS) e de pCR, os autores concluem que a carboplatina pode ser ponderada por ter uma toxicidade manuseável, mas que não existem resultados de eficácia comprovada.

Outro fármaco que se utilizou em neoadjuvância foi o nab-paclitaxel. O ensaio Gepar-Septo comparou Nab-paclitaxel com paclitaxel clássico semanal no tratamento neoadjuvante do cancro da mama. Os resultados apresentaram benefício na pCR para os tumores TN (48% vs. 36%) e na DFS para os TN e os luminais HER2 negativos.<sup>13</sup>

Outro ensaio clínico que utilizava nab-paclitaxel vs. paclitaxel convencional em luminais B e TN foi o ensaio clínico ETNA. Verificou-se não existir benefício estatisticamente significativo na pCR, no braço do nab-paclitaxel.

taxel, em ambos dos subtipos tumorais, pelo que se desaconselha o seu uso em neoadjuvante.<sup>14</sup>

A estratégia neoadjuvante tem de ser contemplada de forma multidisciplinar e é importante que o resultado seja pCR. Na ASCO 2017 foi apresentado um estudo alemão que avaliou a estratégia terapêutica em mais de 9000 doentes, onde o tempo decorrido entre o último ciclo de QT e a data da cirurgia se associou a uma tendência de benefício na PFS quando realizado em tempos corretos, em todas as doentes, independentemente tenham tido ou não resposta patológica completa.<sup>15</sup> A referir ainda que, no tratamento neoadjuvante, é necessário harmonizar toda a equipa multidisciplinar para obter os melhores benefícios clínicos para as doentes.

## Referências /Bibliografia:

1. Yi M et al. *Annals of Oncology* 25:1004-1011(2014).
2. Wein 2017, Atchley 2008, Stvens 2013, Couch (2015).
3. Dente t al. *Clin Cancer res*;13:4429-34 (2007, aug1).
4. *Breast Cancer Res*, 125(3):627-636.
5. Julian K. Berrocal, MD, and Anees B. Chagpar, MD, MSc, MA, MPH, MBA.
6. Lehemann 2016, Masuda 2013, Loibl 2015, Carey (2017).
7. Cortazar P et al. *Lancet*. 384:164-172 (2014).
8. Curigliano G, et al. *Annals of Oncology*,28:1700-1712 (2017).
9. Von Minakwitz et al *NEJM*;299-309 (2012).
10. Sikov et al. *JCO*;13-21 Sikov, W. M., et al. "Abstract S2-05: Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC+/-carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance)." (2016).
11. Bell et al. *Annals of Oncology*;754-760 (2017).
12. \Poggio et al. *Annals of Oncology*:1497-1508 (2018).
13. Untch, Michael, et al. "Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 17.3 345-356. (2016).
14. Gianni, Luca, et al. "Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer—the Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: a randomized phase 3 clinical trial." *JAMA oncology* 4.3 302-308. (2018).
15. Loibl et al *JCO*, 35 (suppl):abstr 571 (2017).

## 9.4. TERAPÊUTICA ADJUVANTE: HER2 POSTIVO

*Daniela Macedo - Paulo Cortes*

Cerca de 20% dos tumores malignos da mama apresentam amplificação/sobre-expressão do gene do recetor HER2.<sup>1</sup> Antes do desenvolvimento de tratamentos direcionados a esse recetor, o cancro de mama HER2+ representava um subtipo agressivo desta doença, com alto risco de recidiva, associado a pior prognóstico.<sup>1</sup> Desde a introdução dos inibidores anti-HER2 na década de 1990, os *outcomes* clínicos destas doentes mudaram radicalmente com uma melhoria significativa dos mesmos. Desde então, vários estudos têm sido conduzidos com intuito de identificar a duração apropriada destes tratamentos, qual a melhor combinação com a quimioterapia, e mais recentemente, com as novas formas de bloqueio do HER2, as suas possibilidades de administração em combinação (bloqueio duplo) ou sequencial.<sup>2</sup>

O objetivo é cada vez mais adaptar o tratamento sistêmico ao risco de recidiva da doença, com intensificação para doentes de alto risco e menor intensidade para aqueles com doença de baixo risco.

## **Quais as doentes elegíveis para terapêutica anti-HER2?**

De uma forma geral, todos as doentes com tumores diagnosticados de novo com sobre-expressão do recetor HER2 têm indicação para fazer terapêutica anti-HER2, sendo esta basilar no seu tratamento, de acordo com o estadio da doença. Assim, tumores HER2 + em estadio II ou III apresentam indicação para terapia neoadjuvante, ficando o tratamento inicial com cirurgia, seguida de terapêutica adjuvante com quimioterapia e agente anti-HER2, como opção para os tumores de menores dimensões e com gânglios negativos.<sup>3</sup>

## **Tratamento adjuvante – trastuzumab em associação com quimioterapia adjuvante**

Quatro ensaios clínicos randomizados, que incluíram mais de 13.000 doentes, demonstraram que a associação de tratamento adjuvante com trastuzumab durante um ano, à quimioterapia, aumenta não apenas a sobrevivência livre de doença (SLD), mas também a sobrevivência global (OS).<sup>2,4,5,6</sup>

Os ensaios NSABP B-31 e North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831, avaliaram um total de 4.046 doentes com cancro de mama HER2 + ressecável, que receberam doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel (AC-T) com ou sem 1 ano de trastuzumab adjuvante. Na análise final, com uma mediana de 8,4 anos de *follow up*, a associação de trastuzumab aumentou de forma significativa a SLD e a OS, com aumento da taxa de SLD aos 10 anos de 62,2% para 73,7% (HR 0,60; IC de 95%, 0,53-0,78) e da taxa de OS aos 10 anos de 75,2% para 84% (HR 0,63; IC de 95%, 0,54-0,73).<sup>4</sup>

O estudo HERA foi outro grande estudo que demonstrou a eficácia do uso de trastuzumab adjuvante. Foi um estudo que comparou 3 braços,

observação vs 1 ano vs. 2 anos de trastuzumab adjuvante após pelo menos 4 ciclos de quimioterapia em mulheres com cancro de mama HER2 + precoce. Após uma mediana de 8 anos de *follow up*, um benefício significativo foi demonstrado para 1 ano de administração de trastuzumab, com HR de 0,76 quer para SLD quer para OS, apesar *crossover* de 52% dos doentes para o braço de trastuzumab 1 ano logo após análise intermédia.<sup>5</sup> Nenhum benefício adicional foi observado com 2 anos de trastuzumab.<sup>5</sup>

## **Toxicidade cardíaca – regimes de quimioterapia**

Dada a toxicidade cardíaca observada com a classe das antraciclina e com o trastuzumab, foi desenhado o estudo BCIRG 006 do Breast Cancer International Research Group que comparou um regime não contendo antraciclina (docetaxel, carboplatina e trastuzumab; TCH) vs. doxorrubicina e ciclofosfamida seguido por docetaxel (AC-T) isolado ou em associação com trastuzumab administrado com o docetaxel (AC-TH).<sup>6</sup> Verificou-se que no regime de quimioterapia isolado a toxicidade cardíaca foi inferior a ambos os regimes com trastuzumab, sem nenhuma diferença observada na eficácia entre AC-TH e TCH, embora este estudo não tenha sido desenhado para comparação de não inferioridade. É importante notar que menos toxicidades cardíacas foram observadas com o regime sem antraciclina; as taxas de insuficiência cardíaca sistólica sintomática foram de 0,4% para TCH vs. 2% para AC-TH, embora nenhuma morte cardíaca tenha sido observada.<sup>6</sup>

O uso concomitante de antraciclina com agentes anti-Her2 não está recomendado, devendo estes serem administrados sequencialmente, após as antraciclina, com os taxanos.

## **Duração de tratamento adjuvante com trastuzumab**

A duração do tratamento adjuvante com terapêuticas alvo anti-HER2 tem vindo a ser avaliada em vários estudos de não inferioridade, após

os grandes estudos de validação de eficácia, que demonstraram bons resultados com 12 meses de administração.<sup>4-6</sup> No estudo HERA, foram comparadas as administrações de trastuzumab por 1 ano *vs.* 2 anos *vs.* vigilância não tendo sido registada vantagem para a duração de tratamento de 2 anos.<sup>6</sup>

Após os resultados iniciais do ensaio FinHER, foram realizados vários estudos de não inferioridade, que avaliaram durações inferiores a 12 meses de terapêutica anti-HER2.<sup>7</sup>

No estudo Short-HER os doentes foram randomizados para receber 1 ano de trastuzumab mais quimioterapia ou 9 semanas de trastuzumab mais quimioterapia.<sup>8</sup> Os endpoints primários foram SLD e OS. A SLD aos 5 anos não atingiu a não inferioridade no grupo como um todo, mas na análise comparativa da SLD em doentes com doença em estadio inicial I e II *vs.* estadio III, houve uma impressão de que o tratamento mais curto não foi inferior ao tratamento longo, sem diferença na OS aos 5 anos.<sup>8</sup> Concluiu-se que os doentes com doença mais avançada parecem obter maior benefício de uma duração mais longa de trastuzumab, e que para um grupo selecionado de doentes que não podem tolerar 12 meses de terapêutica, uma duração mais curta pode ser razoável.<sup>8</sup>

No estudo PHARE, um ensaio aberto e randomizado de fase III, 3.384 doentes com cancro de mama precoce HER2 + receberam pelo menos 4 ciclos de quimioterapia e até 6 meses de trastuzumab adjuvante, foram randomizadas para continuar trastuzumab por mais 6 meses ou para interromper o trastuzumab aos 6 meses.<sup>9</sup> Este foi um estudo de não inferioridade projetado para detectar uma diferença de 2% na recorrência. Após 3,5 anos de seguimento, o estudo falhou em atingir o endpoint de não inferioridade prospectivamente estabelecido.<sup>9</sup> Apesar do aumento estatisticamente significativo da taxa de eventos cardíacos que ocorreram em doentes designados para 12 meses de tratamento (5,7% *vs.* 1,9%), os resultados deste estudo indicaram que 1 ano de trastuzumab adjuvante deve permanecer o padrão de tratamento. No estudo PERSEPHONE publicado recentemente, doentes com cancro de mama HER2 + em estadio inicial foram randomizados igualmente para receber 12 meses ou 6 meses de trastuzumab adjuvante. Os doentes que receberam trastuzu-

mab por 6 meses tiveram taxas de SLD aos 4 anos semelhantes aqueles que receberam trastuzumab 12 meses (89,4% *versus* 89,8%, HR 1,07, IC 95% 0,93-1,24).<sup>9-10</sup> As diferenças entre estes 2 estudos deve-se a forma de análise estatística escolhida para delimitar o limite de não inferioridade. Em termos de segurança, o estudo PERSEPHONE demonstrou que os doentes que receberam 6 meses tiveram menos cardiotoxicidade (3% *versus* 8%,  $p < 0,0001$ ) e menos eventos adversos graves (19% no grupo de 6 meses *versus* 24% em o grupo de 12 meses,  $p < 0,0002$ ).<sup>10</sup> No entanto, é importante observar que 90% dos doentes no estudo PERSEPHONE receberam tratamentos à base de antraciclina.<sup>10</sup> Com base nos dados disponíveis conclui-se que a duração do tratamento anti-HER2 deve ser de 12 meses, exceto em casos de toxicidade, em que poderá ser encurtada para 6 meses com base no estudo PERSEPHONE.

## Tamanho de tumor e tratamento com anti-HER2

Os doentes com pequenos tumores HER2 + também podem ter um risco significativo de recidiva.<sup>11</sup>

O'Sullivan et al conduziram uma meta-análise de dados dos ensaios HERA, NCCTG N9831, NSABP-B31, PACS04 e os estudos FinHER, com foco em doentes com pequenos ( $\leq 2$  cm) tumores HER2 +. Após um seguimento médio de 8 anos de um total de 2.263 doentes com cancro de mama HER2 +/RH +, a adição de trastuzumab melhorou a SLD (75,7% a 82,7%) e a OS (88,4% a 92,2%) dessas doentes. Nos 1957 doentes com doença HER2+/RH-, também houve melhoria na SLD (66,6% a 76%) e OS (78,8% a 87,6%).<sup>12</sup>

Uma série do MD Anderson avaliou retrospectivamente 965 doentes com cancro de mama T1aN0M0 diagnosticados em um período de 12 anos.<sup>11</sup> Doentes que receberam quimioterapia adjuvante ou trastuzumab foram excluídos. Dez por cento das doentes tinham tumores HER2 +. Em um *follow up* médio de 74 meses, as taxas de SLD em 5 anos foram de 77,1% e 93,7% em doentes com tumores HER2 + e HER2 -, respectivamente ( $P < 0,001$ ).<sup>11</sup> Em contraste, Vaz-Luis et al realizaram um estudo de coorte prospectivo da National Comprehensive Cancer Network em

doentes com cancro de mama T1a e T1b, gânglio negativo, HER2 +/- RH -RH-negativo que receberam quimioterapia com ou sem trastuzumab. Foi verificado que mulheres com tumores T1a, b têm um prognóstico excelente sem quimioterapia. O tamanho e o subtipo de tumor podem identificar as doentes cuja taxa de recidiva justifica a consideração da quimioterapia, podendo representar um grupo ideal para avaliar regimes adjuvantes menos tóxicos para manter a eficácia e, ao mesmo tempo, minimizar os riscos a curto e longo prazo.<sup>13</sup>

## **Intensificação de tratamento (escalar) adjuvante**

Embora os resultados tenham melhorado significativamente com a introdução de trastuzumab no tratamento adjuvante por 1 ano, as recidivas ainda ocorrem. Como tal, vários investigadores procuraram identificar um benefício de tratamento adicional, quer em combinação com trastuzumab quer após o término do mesmo. Surgiram novos agentes que foram avaliados em estudos como o lapatinib, um inibidor tirosina cinase anti-EGFR e HER2, neratinib, um pan-inibidor irreversível do EGFR, HER2 e HER4, e pertuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a um epítopo único de trastuzumab no domínio extracelular de HER2.<sup>14</sup>

### **Duplo bloqueio anti-HER2**

O pertuzumab apresenta sinergia com trastuzumab que é mediada principalmente pela inibição da dimerização de HER2 com outros recetores HER, como HER3 e HER1.<sup>15</sup> A combinação de trastuzumab e pertuzumab resultou em atividade antitumoral aumentada em ensaios pré-clínicos, e no estudo de primeira linha CLEOPATRA de fase 3 em cancro de mama metastático HER2 +, em que a associação de pertuzumab a trastuzumab mais docetaxel melhorou a mediana da OS de 40,8 para 57,1 meses (HR 0,69; IC de 95%, 0,58-0,82).<sup>16-17</sup>

O ensaio adjuvante de fase 3 APHINITY comparou a associação de pertuzumab ou placebo à quimioterapia padrão mais 1 ano de trastuzumab.<sup>18</sup> Apenas os doentes com cancro de mama HER2 + com doença ganglionar positiva ou de alto risco com gânglio negativo eram elegíveis para esta abordagem. Os resultados iniciais demonstraram taxas de SLD aos 3 anos

de 94,1% com pertuzumab *vs.* 93,2% com placebo (HR 0,81; IC de 95%, 0,66-100; P = 0,045) em toda a coorte e taxas de SLD de 92,0% *vs.* 90,2% na sub-população com ganglios positivos (P = 0,02).<sup>18</sup> O *follow up* a longo prazo de toda a coorte demonstrou benefício da SLD com pertuzumab (90,6% *vs.* 87,8%; HR 0,76), mas sem diferença na OS aos 6 anos (94,8% *vs.* 93,9%; HR 0,85).<sup>18</sup> A população de doentes com gânglio positivo demonstrou uma melhor SLD (87,9% *vs.* 83,4%).<sup>19</sup> Pertuzumab foi bem tolerado nesses ensaios. No *follow up* mediano de 74 meses do estudo APHINITY verificou-se um risco de 0,8% para eventos cardíacos significativos, incluindo morte ou insuficiência cardíaca classe III ou IV da New York Heart Association. Em conclusão, o ensaio adjuvante APHINITY, demonstrou que o benefício do duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab apenas se verificou em doentes com gânglios axilares positivos.<sup>18</sup>

O lapatinib é um inibidor oral reversível da tirosina cinase que tem como alvo o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR / HER1) e HER2. Apesar dos resultados do estudo neoadjuvante NeoALTTO, onde o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib demonstrou aumento das taxas de pCR, a combinação não melhorou a SLD ou OS.<sup>20-21</sup> O estudo adjuvante de fase 3 ALTTO também não demonstrou melhoria da SLD ou OS com esta combinação.<sup>22</sup> Portanto, o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib não está preconizado na doença precoce HER2 positiva.

### **TDM-1**

O T-DM1 demonstrou pela primeira vez ter atividade clínica no cancro de mama HER2 + avançado. Na doença precoce HER2 +, o estudo de fase 3 KATHERINE avaliou o papel do T-DM1 especificamente na população de alto risco com doença residual após a terapia neoadjuvante standard.<sup>23</sup> Neste estudo, as doentes que receberam pelo menos 6 ciclos de quimioterapia neoadjuvante incluindo um taxano, bem como um mínimo de 9 semanas de terapêutica anti-HER2 e que não obtiveram uma pCR foram randomizadas para receber 14 ciclos de T-DM1 adjuvante ou para completar 14 ciclos de trastuzumab.<sup>23</sup>

O ensaio revelou uma taxa SLD aos 3 anos de 77% no braço trastuzumab e de 88% no braço do T-DM1 (HR 0,50; IC 95%, 0,39-0,64 ).<sup>23</sup> Cerca

de 70% da população tinha RH+, e nenhuma diferença na eficácia foi observada entre os subgrupos RH + e RH-. De referir que o T-DM1 foi realizado por protocolo durante a radioterapia adjuvante sem qualquer sinal de toxicidade adicional.<sup>23</sup>

Como o ensaio KATHERINE teve início antes da aprovação do duplo bloqueio pertuzumab-trastuzumab em tratamento (neo)adjuvante, apenas 18% dos doentes do estudo fizeram pertuzumab nessa indicação. No entanto, o benefício do T-DM1 parece estar mantido nessas doentes, apesar do pequeno tamanho do amostra.<sup>23</sup>

Dado o aumento significativo da SLD, o T-DM1 é actualmente o standard do tratamento adjuvante nos doentes com doença residual após o tratamento neoadjuvante.

Contudo, no estudo adjuvante KAITILIN, o T-DM1 não mostrou ser superior à quimioterapia com duplo bloqueio trastuzumab-pertuzumab.<sup>24</sup> O ensaio KAITILIN de fase 3 comparou o T-DM1/Pertuzumab com taxano/trastuzumab e pertuzumab adjuvante, ambos após 3-4 ciclos de quimioterapia baseada em antraciclinas, em doentes com cancro de mama HER2+ estadio II / III que não receberam tratamento neoadjuvante. O T-DM1 não melhorou a SLD que nos doentes com gânglios positivos (HR 0,97; IC de 95%, 0,71-1,32) quer na população geral (HR 0,98; IC de 95%, 0,72-1,32).<sup>24</sup>

### **Extensão de tratamento com neratinib**

Neratinib é um inibidor da tirosina cinase irreversível de EGFR (HER1), HER2 e HER4 que inicialmente demonstrou atividade clínica em cancro de mama metastático HER2 +. O estudo ExteNET de fase 3 comparou um ano de neratinib adjuvante *versus* placebo para mulheres com cancro de mama HER2 + precoce submetidas a tratamento neoadjuvante/adjuvante standard, incluindo 1 ano de trastuzumab.<sup>25</sup> Um aumento discreto, mas significativo na SLD a 1 ano, de 91,6% no grupo de placebo para 93,9% no grupo de neratinib (HR 0,67; IC de 95%, 0,50-0,91), foi observado.<sup>25</sup> Essa melhora persistiu em 5 anos de *follow up*, com taxas de DFS aos 5 anos de 87,7% no grupo de placebo *vs.* 90,2% no grupo de neratinib (HR 0,73; IC de 95%, 0,57-0,92).<sup>26</sup> Diarreia de grau 3 ou

superior ocorreu em 40% dos doentes no braço do neratinib *versus* 2% no braço do placebo, embora isso tenha ocorrido sem profilaxia obrigatória, que subsequentemente demonstrou diminuir significativamente as taxas de diarreia induzida pelo neratinib.<sup>25</sup> A doença da população do estudo foi principalmente doença com gânglios-positivos (75%; 30% com 3 gânglios positivos) e luminal B em 60%. Na análise exploratória por subgrupos a SLD aos 5 anos apresentou benefício apenas nos doentes com gânglios positivos. Curiosamente, o benefício foi significativo no subgrupo luminal, com uma taxa de SLD de 91,2% *vs.* 86,8% (taxa de risco, 0,60; IC 95%, 0,43-0,83).<sup>26</sup> Assim, os dados indicam um aumento na SLD com o ano adicional de neratinib para as doentes HER2+/RH + de alto risco, e provavelmente um benefício discreto para doentes com gânglios positivos, independentemente do status de RH, após 1 ano de trastuzumab.

Contudo, como o estudo foi conduzido antes da disponibilidade de outras estratégias escalonadas anti-HER2, incluindo pertuzumab e T-DM1, não se sabe até que ponto esse benefício é preservado em doentes que já receberam alguma forma de terapia anti-HER2 intensificada.

### **Redução de intensidade do tratamento adjuvante**

Devido a melhoria dos *outcomes* clínicos com o aparecimento da terapêutica anti-HER2, uma questão clínica importante tem sido equacionada – será possível reduzir a intensidade dos tratamentos neste subgrupo de doentes? Para tal foram estudadas várias abordagens para o cancro de mama em estadio inicial HER2 + de baixo risco, como reduzir associações de quimioterapia ou usar o T-DM1 em vez da quimioterapia tradicional.

O ensaio APT de paclitaxel e trastuzumab adjuvante foi um estudo de braço único de paclitaxel semanal a 80 mg/m<sup>2</sup> por 12 semanas com trastuzumab concomitante e, em seguida, a conclusão de um total de 12 meses de trastuzumab.<sup>27</sup> Foi desenhado para doentes com cancro de mama HER2 +, com tumores que medissem até 3 cm e doença ganglionar negativa ou com 1 ganglio positivo com doença micrometastática. Um total de 406 doentes foram incluídos, a maioria dos quais tinha tumores T1 (49,4% T1 microscópico [T1mi] a T1b; 41,6% T1c) e doença RH +

(67%); apenas 1,5% tinha envolvimento ganglionar micrometastático. O ensaio atingiu o seu *endpoint* primário, com uma taxa de SLD aos 3 anos de 98,7% (IC de 95%, 97,6% -99,8%).<sup>27</sup> O *follow up* atualizado aos 7 anos demonstrou um prognóstico excelente contínuo nesta coorte, com taxa de SLD de 93% (95% CI, 90,4% -96,2%).<sup>28</sup> No entanto, parece haver um potencial para pior prognóstico entre doentes com RH- , com uma taxa de SLD de 90,7%.<sup>28</sup>

O estudo ATEMPT para cancro de mama HER2 + estadio I relatou resultados recentemente.<sup>29</sup> Este foi um estudo de fase 2 randomizado 3: 1 de T-DM1 adjuvante vs paclitaxel mais trastuzumab, ambos para 17 doses totais. Os *endpoints* primários foram SLD aos 3 anos no braço T-DM1 e uma comparação de toxicidades clinicamente relevantes. Dos 497 doentes, a maioria (75%) tinha RH +; 11% tinham T1a, 32% tinham T1b e 57% tinham doença T1c.<sup>29</sup> No braço T-DM1, a taxa de SLD aos 3 anos foi de 97,7%, atingindo o primeiro *endpoint* primário.<sup>29</sup> No entanto, a incidência de toxicidades clinicamente relevantes foi idêntica nos 2 braços, não atendendo ao *endpoint* primário de uma redução de 40% nas toxicidades com T-DM1.

As abordagens adjuvantes dos estudos APT ou ATEMPT podem ser utilizadas em tumores HER2 positivos, pT1a ou pT1b, N0.

## Conclusão

O panorama do cancro de mama precoce HER2 + mudou drasticamente nas últimas 2 décadas, desde que estudos com grandes amostras populacionais demonstraram uma melhoria significativa na sobrevivência global destas doentes com o uso de terapêutica anti-Her2 adjuvante.

A terapêutica anti-HER2 não deve ser administrada concomitantemente com antraciclinas mas sequencialmente, em associação com taxanos. A duração recomendada de terapêutica adjuvante é de 12 meses.

A terapêutica anti-HER2 adjuvante *standard* nas doentes que não receberam tratamento neoadjuvante é com trastuzumab durante 12 meses. Nas

doentes com gânglios positivos deve ser considerado o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.

Doentes com doença de baixo risco podem receber esquemas adjuvantes com menor intensidade, como o regime APT (paclitaxel e trastuzumab).

A terapêutica neoadjuvante com duplo bloqueio HER2, com trastuzumab e pertuzumab, mais quimioterapia, seguido por T-DM1 quando não for obtida pCR, é a abordagem preferencial no cancro da mama HER2+ em estadios II ou III. Nos casos em que se obtém pCR, a terapêutica anti-HER2 tem que ser mantida até completar 12 meses de duração total, com trastuzumab ou duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab.

No subgrupo de doentes com carcinoma da mama RH+/HER2+, poderá ser considerado tratamento adjuvante com 1 ano de neratinib, em particular nos que não alcançam pCR após tratamento neoadjuvante. Este tratamento deve ter início antes de completar 1 ano após o final do tratamento adjuvante com trastuzumab.

Estudos em recrutamento estão a tentar avaliar biomarcadores para definição de estratégias adicionais de diminuição da intensidade do tratamento, com regimes de quimioterapia ligeira/monoterapia ou sem quimioterapia, e estratégias de escalonamento para as doentes com maior risco. Essa evolução permitirá continuar a melhorar ainda mais os *outcomes* destas doentes.

## Referências / Bibliografia

1. Moasser MM, Krop IE. The evolving landscape of HER2 targeting in breast cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1154-1161. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2286
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
3. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-3752.
5. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9897):1021-1028.
6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-1283.
7. Purmonen T, Pankalainen E, Turunem J, Asseburg C, Martikainen J, Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the FinHer Trial, *Acta Oncol* 2011 Apr;50(3):344-52. doi: 10.3109/0284186X.2011.553841.
8. Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1121-1128. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70384-X.
9. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-5706. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
10. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2599-2612.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-647.
12. Rye IH, Trinh A, Saetersdal AB, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant HER2+ breast tumors. *Mol Oncol.* 2018;12(11):1838-1855.
13. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX.

- Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004;5(4):317-328.
14. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-530.
  15. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
  16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-2284.
  17. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-131.
  18. De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1137-1146.
  19. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1034-1042.
  20. Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791.
  21. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
  22. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):141-148.
  23. Harbeck N, Im SA, Barrios CH, et al. Primary analysis of KAITLIN: a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC) [ASCO abstract 500]. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl).
  24. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-141.
  25. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875.
  26. Tolaney SM, Trippa L, Barry W, et al. TBCRC 033: A randomized phase II study

- of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT) [SABCS abstract GS1-05]. *Cancer Res.* 2020;80(4)(suppl).
27. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2- positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/ HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2768-2772.
  28. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in human epidermal growth factor recetor 2 (HER2)-positive early breast cancer (BC): final analysis of the West German Study Group adjuvant dynamic marker- adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone recetor-positive phase II randomized trial- efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3046-3054.
  29. Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. De-escalated therapy for HR+/ HER2+ breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study. *Ann Oncol.* 2019;30(6):921-926.

## 9.5. TERAPÊUTICA ADJUVANTE: RECETORES HORMONAIIS POSITIVOS

*Sara Coelho - Cláudia Vieira*

### **1. Hormonoterapia adjuvante:**

A hormonoterapia adjuvante tem benefício clínico comprovado na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global<sup>1,2</sup>. A sua adição ao tratamento do cancro da mama associou-se a redução da mortalidade específica por cancro da mama, reduzindo o risco de recidiva em cerca de 40% e de morte em cerca de 30%, reduzindo adicionalmente o risco de carcinoma da mama contralateral<sup>1-3</sup>. A hormonoterapia adjuvante está indicada no tratamento do cancro da mama com expressão de recetores hormonais (estrogénio)  $\geq 1\%$  nas células tumorais na peça operatória ou em biópsia por agulha grossa, por método imunohistoquímico. A escolha do fármaco é dependente de vários

fatores, nomeadamente do perfil de toxicidades dos mesmos, e das características da doente (status hormonal, co-morbilidades) e das suas preferências. Poder-se-ão utilizar fármacos moduladores seletivos dos receptores de estrogénio (tamoxifeno 20mg/dia) e os inibidores da aromatase do tipo esteróide (exemestano 25mg/dia) e não esteróide (anastrozol 1mg/dia ou letrozol 2,5mg/dia)<sup>1,2</sup>.

## **1.1 Recomendações para uso de hormonoterapia:**

### **1.1.1 Critérios de menopausa:**

De acordo com as Guidelines da *NCCN v.3 2019 Breast Cancer*, são consideradas mulheres em menopausa, aquelas que tenham  $\geq 60$  anos ou sido submetidas a ooforectomia bilateral. São ainda consideradas as mulheres com  $< 60$  anos se em amenorreia  $\geq 12$  meses na ausência de quimioterapia, terapêutica com tamoxifeno ou supressão ovárica<sup>1</sup>.

### **1.1.2 Monitorização de efeitos adversos da hormonoterapia:**

As doentes tratadas com tamoxifeno apresentam risco aumentado de hiperplasia endometrial e de eventos tromboembólicos, pelo que a avaliação destas doentes deve ter em conta a pesquisa de clínica sugestiva destas complicações. A metabolização deste fármaco no seu composto ativo é francamente dependente da CYP2D6, pelo que se deverá evitar fármacos que inibam a CYP2D6<sup>3-5</sup>. Por outro lado, as doentes em tratamento com inibidor da aromatase ou em tratamento com supressão ovárica, apresentam risco acrescido de diminuição de massa óssea e osteoporose, pelo que o uso de cálcio e vitamina D3 durante o tratamento com estes fármacos e a monitorização regular por osteodensitometria está recomendado<sup>4-6</sup>.

### **1.1.3 Hormonoterapia em mulheres pré ou peri-menopáusicas:**

Nas mulheres pré ou peri-menopáusicas poderá ser considerado tamoxifeno ou inibidor da aromatase (exemestano) isoladamente ou comitantemente com supressão ovárica de acordo com o risco de recidiva<sup>6-8</sup>. De uma maneira geral recomenda-se o tratamento com 5 anos de tamoxifeno<sup>7</sup>. Em caso de contra-indicação ou intolerância ao tamoxifeno, a opção de tratamento passa por um inibidor da aromatase conjuntamente com supressão ovárica<sup>6</sup>. Decorridos os 5 anos de tamoxifeno, de acordo com a tolerância da doente

ao tratamento, status hormonal e o risco de recidiva poder-se-á considerar o prolongamento de tamoxifeno para os 10 anos ou a alteração do tratamento para um inibidor da aromatase<sup>7</sup>.

- Se o *status* hormonal for desconhecido, não determinável ou pré-menopáusia, a extensão do tamoxifeno até aos 10 anos demonstrou uma redução do risco de recidiva em 4%<sup>7</sup>.
- Se a mulher estiver em pós-menopausa ao final de 5 anos, deverá ser dada a opção entre o prolongamento do tamoxifeno até aos 10 anos ou a alteração para um inibidor da aromatase (letrozol). Poderá ser ainda considerado, após 2 a 3 anos de tamoxifeno, o *switch* para inibidor da aromatase (exemestano, anastrozol) durante 5 anos<sup>6-8</sup>.

### 1.1.3.1 Supressão ovárica

O tratamento de supressão ovárica está recomendado durante um período de 5 anos, juntamente com hormonoterapia (tamoxifeno ou inibidor da aromatase), em mulheres que se encontrem em pré ou peri-menopausa que realizaram tratamento de quimioterapia por carcinomas da mama estágio II ou III, ou que sejam consideradas doentes de alto risco para recidiva ainda que não tenham realizado tratamentos com quimioterapia. Na análise do estudo SOFT, as doentes jovens que se mantiveram pré-menopáusicas após tratamento de quimioterapia foram aquelas que beneficiaram mais da associação de supressão ovárica à hormonoterapia de base. A sobrevivência livre de doença favoreceu o uso de inibidor da aromatase concomitantemente com a supressão ovárica em comparação com o tamoxifeno concomitante com supressão ovárica, sem diferenças na sobrevivência global, de acordo com os resultados dos estudos SOFT/TEXT aos 8 anos<sup>8</sup>.

### 1.1.4 Hormonoterapia em mulheres pós-menopáusicas

O tratamento com inibidor da aromatase durante 5 anos é o tratamento hormonal recomendado para as mulheres pós-menopáusicas<sup>1-3</sup>. Não existem dados que suportem benefício na sobrevivência com o prolongamento do inibidor da aromatase até aos 10 anos, embora este possa reduzir o risco de recidiva da doença em doentes de alto risco de recidiva (doença ganglionar ao diagnóstico). Assim, a decisão de prolongamento da hormonoterapia até aos 10 anos poderá ser considerada seletivamente, em doentes com boa tolerância ao tratamento hormonal e que apresentem doença ganglionar ao diagnóstico<sup>1,2,9</sup>. Em mulheres tratadas inicialmente com tamoxifeno (pré ou

peri-menopáusicas inicialmente), poderá ser considerado, após 2 a 3 anos de tamoxifeno, o *switch* para inibidor da aromatase (exemestano, anastrozol) até aos 5 anos, perfazendo um total de 7 a 8 anos de hormonoterapia. Alternativamente poderá ser realizado tamoxifeno durante 5 anos e *switch* para letrozol durante mais 5 anos, para um total de 10 anos de hormonoterapia, ou tamoxifeno por 10 anos<sup>9</sup>.

## 2. Quimioterapia adjuvante:

A quimioterapia adjuvante constitui uma opção terapêutica no cancro da mama com receptores positivos, reduzindo o risco de recidiva e a mortalidade global e específica por cancro de mama<sup>1-2</sup>. De um modo geral tumores com recetores hormonais positivos/luminais com menos de 5 mm, sem envolvimento ganglionar e HER2 negativos não beneficiam com quimioterapia adjuvante. Por outro lado, tumores com recetores hormonais positivos/luminais e HER2 negativos com mais de 3 cm ou com envolvimento ganglionar (particularmente se > 3 gânglios envolvidos) devem ser considerados para quimioterapia<sup>4-6</sup>. De ressaltar que a opção da realização desta modalidade de tratamento bem como a escolha dos fármacos antineoplásicos deve ter em consideração não apenas o subtipo de cancro de mama mas também o risco individual de recidiva<sup>9</sup>.

O tratamento adjuvante sistémico deverá ter início preferencialmente 3 a 6 semanas após a cirurgia e deverá preceder a radioterapia quando a mesma é utilizada. A quimioterapia não deverá ser efetuada concomitantemente com a hormonoterapia, excetuando o uso de agonista do recetor da hormona libertadora da hormona luteinizante (aLHRH)<sup>9</sup>.

### **2.1. Avaliação do risco individual de recidiva e assinaturas moleculares:**

A avaliação do risco individual de recidiva e de mortalidade por cancro da mama deve ter em linha de conta vários fatores, nomeadamente o tipo histológico, o estadiamento, o tamanho do tumor primário, o número de gânglios envolvidos, o nível de expressão de receptores hormonais, a sobreexpressão HER2, a marcação celular Ki67, o grau histológico a invasão linfo-vascular. De referir, que o risco relativo de recidiva é constante e independente da

idade, pelo que devem ser tido em consideração também as comorbidades e estado funcional dos doentes, na avaliação do risco absoluto de recidiva<sup>1,2,9</sup>.

Existem múltiplas ferramentas que poderão ser úteis na avaliação do risco absoluto de recidiva, nomeadamente ferramentas como é o caso do Nottingham Prognostic Index e do Adjuvant! Online (estima a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência global aos 10 anos) e que têm em consideração a idade, o estadio, o grau e a expressão de recetores de estrogénio, não tendo em consideração a sobreexpressão HER2; e ainda o Predict (estima a sobrevivência global aos 5 e 10 anos e o benefício estimado da adição de quimioterapia adjuvante), este último já tendo em consideração o status HER2<sup>9,10</sup>.

De modo a apoiar na decisão do benefício do tratamento com quimioterapia, inúmeros testes para estabelecer as assinaturas genéticas dos tumores e o seu risco de recidiva/benefício com a quimioterapia foram desenvolvidos. As assinaturas genéticas de primeira geração (*Oncotype Dx*<sup>®</sup>, *MammaPrint*<sup>®</sup>) e de segunda geração (*Prosigna*<sup>®</sup>, *Endopredict*<sup>®</sup>), apoiam na decisão de realização de quimioterapia no cancro da mama localizado, com positividade de recetores hormonais<sup>9,10</sup>. O ensaio clínico *MINDACT* demonstrou valor prognóstico (nível de evidência IA) e preditivo quando aplicado o estudo *MammaPrint*<sup>®</sup>, com benefício da adição de quimioterapia à hormonoterapia nas doentes de com alto risco de recidiva com um benefício estimado de 46% na redução do intervalo livre de metástases aos 5 anos<sup>11</sup>. O mesmo aconteceu com o ensaio clínico *TAILORx* para a assinatura genética do *Oncotype Dx*<sup>®</sup>, com valor prognóstico e preditivo para uso de quimioterapia baseada em antraciclinas em doentes com cancro da mama com expressão de recetores de estrogénio e sem sobreexpressão HER2, demonstrando que as doentes com baixo score de risco, não apresentavam benefício da adição da quimioterapia ao tratamento hormonal, com intervalo livre de metástases aos 5 anos superior a 99.3%<sup>12</sup>. Quer o estudo de assinaturas moleculares *Prosigna*<sup>®</sup> quer o *Endopredict*<sup>®</sup>, demonstraram valor prognóstico e preditivo na recorrência tardia após os 5 anos, no cancro da mama tratado com hormonoterapia e com expressão de recetores de estrogénio e sem sobreexpressão HER2<sup>9,10</sup>.

## **2.2 Escolha do fármaco/esquema de quimioterapia:**

A escolha do regime de quimioterapia deve ter em conta não só a evidência científica dos diversos ensaios clínicos e metanálises, mas também as comorbidades e preferências das doentes<sup>1-3</sup>.

### 2.2.1 Adição de antraciclinas e taxanos

O esquema padrão histórico de tratamento antineoplásico no cancro da mama (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo – CMF) é hoje em dia raramente utilizado, tendo caído em desuso no tratamento adjuvante. No entanto, este esquema poderá ser tido em consideração em casos selecionado de pacientes com baixo risco de recidiva. Uma meta-análise publicada em 2012 demonstrou que esquemas contendo antraciclinas seriam pelo menos tão eficazes como este esquema, sendo que a adição dos taxanos aos esquemas com antraciclinas levou a uma melhoria dos *outcomes*<sup>13</sup>. Por outro lado, o esquema fluorouracilo, epirrubina, ciclofosfamida 6 ciclos (FEC6) caiu em desuso com os resultados do estudo NSABP B-36 e PACS01<sup>14,15</sup>. O primeiro não revelou benefício na sobrevivência livre de doença nem da sobrevivência global do esquema esquema FEC6 em comparação com o esquema doxorubicina e ciclofosfamida 4 ciclos (AC4) nas doentes sem doença ganglionar, apresentado pior perfil de toxicidade<sup>14</sup>. O segundo, mostrou superioridade na adição do taxano, nas doentes com metastização axilar com o esquema FEC3-D3 em comparação o FEC6<sup>15</sup>.

A comparação entre docetaxel e paclitaxel em esquema tri-semanal ou semanal após 4 ciclos de AC no estudo ECOG E1199 revelou benefício na sobrevivência livre de doença com a adição do paclitaxel semanal ou do docetaxel tri-semanal<sup>16</sup>. A dose padrão de docetaxel é 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, com administração de fatores de estimulação de granulócitos (G-CSF) todos os ciclos. No entanto, apesar de não existirem estudos em adjuvância com docetaxel na dose 75mg/m<sup>2</sup>, essa dose mostrou igual eficácia com melhor perfil de toxicidade em contexto paliativo, pelo que é frequentemente utilizada na adjuvância<sup>3</sup>.

### 2.2.2 Quimioterapia à base de taxanos, sem antraciclinas

Diversos estudos têm sido efetuados para avaliar a eficácia da quimioterapia à base de taxanos, sem antraciclinas, com vista a diminuir a toxicidade inerente ao uso de antraciclinas nomeadamente cardiovascular e segundas neoplasias. A comparação do esquema com 4 ciclos de docetaxel e ciclofosfamida (TC4) com o esquema AC4, no estudo US9735, demonstrou superioridade do TC na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, muito embora com maior frequência de neutropenia febril. Demonstrou no entanto, menor incidência de anemia e de segundas neoplasias hematológicas<sup>17</sup>. No entanto, uma

metanálise que comparou 6 ciclos de TC com vários esquemas de antraciclinas com taxanos demonstrou maior risco de recidiva com a omissão de antraciclinas, embora esse risco não tenha sido demonstrado para as mulheres com tumores recetores hormonais positivos e sem envolvimento ganglionar<sup>18</sup>.

### **2.2.3 Esquemas de densidade de dose**

Os esquemas densidade de dose ou *dose-dense*, correspondem a administração da mesma dose de quimioterapia em intervalos mais curtos, com suporte G-CSF, têm sido avaliados com a premissa de poderem ser mais eficazes em doentes de alto risco. O estudo do *Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741* comparou mulheres com doença ganglionar axilar utilizando o esquema AC4 em regime dose-dense sequenciado com paclitaxel semanal com o esquema clássico AC4 sequenciado com paclitaxel, com benefício na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global e com menor incidência de neutropenia febril<sup>19</sup>.

### **2.2.4 Tratamento de quimioterapia adjuvante após neoadjuvância**

Tem sido debatida a vantagem do tratamento adjuvante nas doentes com cancro da mama com resposta patológica incompleta após tratamento neoadjuvante, sendo que a maioria dos estudos não revelaram vantagem no tratamento com quimioterapia adjuvante neste contexto. O estudo CREATE-X avaliou o benefício de 8 ciclos de capecitabina adjuvante em mulheres asiáticas sem sobreexpressão HER2 submetidas a quimioterapia neoadjuvante e com resposta patológica incompleta. O estudo foi positivo particularmente nas mulheres sem expressão de recetores hormonais, sendo que o benefício na sobrevivência livre de doença e sobrevivência global nas mulheres com tumores com expressão hormonal foi de 3%<sup>20</sup>.

### **2.2.5 Considerações gerais:**

De uma forma geral a quimioterapia deverá ser administrada entre 12 a 24 semanas (4 a 8 ciclos). O tratamento de quimioterapia maioritariamente recomendado deve ser baseado em antraciclinas e taxanos utilizados de forma sequencial. No entanto, o uso de esquemas baseados exclusivamente em antraciclinas ou taxanos ou o esquema CMF poderá ser utilizado em casos selecionados de pacientes com baixo risco. Os esquemas de antraciclinas estão associados a maior toxicidade cardíaca pelo que são desaconselhados em doentes com patologia cardíaca conhecida ou elevado risco cardiovascular<sup>1-3,9</sup>.

## Referências / Bibliografia

1. NCCN Breast Cancer Guidelines, version 3.(2019)
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee, Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, mdz173. (PMID: 31161190) (2019).
3. Cancro da Mama, Normas de Orientação Clínica II, (2018).
4. Burstein H, Temin S, Anderson H, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 32, (2014).
5. Burstein H, Prestrud A, Seidenfeld J, et al: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:3784-3796, (2010).
6. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34, (2016).
7. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381: 805–16, (2013).
8. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 371:107-118, (2014).
9. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International.
10. Cobain EF, Hayes DF. Indications for prognostic gene expression profiling in early breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*; 16:23. doi: 10.1056/ NEJM oa1510764. (2015).
11. Piccart M, Rutgers E, van’ t Veer L, et al. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical/pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. AACR meeting, CT039. (2016).
12. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*; 373:2005–2014. (2015).
13. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O’Shaughnessy JA, Dang CT et al: Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*, 35(23):2647-2655. (2017).
14. Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, Elledge RM, Robidoux A, Fehrenbacher L, Ward PJ, Polikoff J, Brufsky AM, Provencher L et al: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer [abstract]. Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13 *Cancer Res*, 75(9 Suppl). (2015).

15. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F et al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS01 Trial. *J Clin Oncol*, 24(36):5664-5671. (2006).
16. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr., Wood WC, Davidson NE: Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 33(21):2353-2360. (2015).
17. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J et al: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*, 27(8):1177-1183. (2009).
18. Caparica R, Bruzzone M, Poggio F, Ceppi M, de Azambuja E, Lambertini M. Anthracycline and taxane-based chemotherapy versus docetaxel and cyclophosphamide in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.*;174(1):27-37. (2019 Feb).
19. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*, 21(8):1431-1439. (2003).
20. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB et al: Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England journal of medicine*, 376(22):2147-2159 (2017).

## 9.6. TERAPÊUTICA ADJUVANTE: TRIPLO NEGATIVO

*Isabel Pazos*

Se partimos do pressuposto que quase todas as doentes realizaram tratamento neoadjuvante com quimioterapia, resta saber quando estaria indicado o tratamento adjuvante. Podemos considerar vários grupos para a utilização de quimioterapia adjuvante:

No grupo em que não se consegue atingir pCR, baseamo-nos no ensaio clínico CREATE-X onde, as doentes HER2 negativas submetidas a QTNA e que não tiveram pCR, foram randomizadas a receber como tratamento adjuvante capecitabina com terapia hormonal, se recetores hormonais positivos (RH +) *vs.* placebo com terapia hormonal se RH+.

No subgrupo dos tumores triplos negativos, no grupo da capecitabina, houve benefício na DFS (69.8% *vs.* 56.1%; HR 0.58) e na OS (78.8% *vs.*

70.3%; HR 0.52)<sup>1</sup>. No entanto, temos que ser algo críticos com estes resultados porque há uma série de perguntas para as quais não temos resposta:

- A população do estudo era asiática (onde o metabolismo das fluoropirimidinas é diferente na população não asiática), será que na população ocidental poderá ter o mesmo benefício?
- Qual é o benefício de utilizar uma nova linha de QT e não a deixar para o tratamento da doença metastizada?
- Definem pCR e doença mínima *vs.* grandes doenças residuais e esta é a que tem pior resposta à capecitabina. Será que é mais resistente a este esquema de QT?
- Porque não beneficia nos tumores N0 e sim os N1-3?

São dados discordantes e sem resposta que só estudos posteriores poderão dar respostas.

No ensaio CIBOMA, foram aleatorizados os doentes para capecitabina *vs.* Placebo, após a cirurgia, os TNBC submetidos a antraciclinas e taxanos em neoadjuvância<sup>2</sup>. Não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas na OS nos subtipos basais. Os subtipos não basais apresentaram benefício na OS (90% *vs.* 80%) e na DFS (83% *vs.* 73%) mas a população era muito heterogénea nos regimes de QT e foram incluídas doentes com resposta patológicas completas, pelo que não foram avaliados os doentes com doença residual.

Outros ensaios em curso, como o fase III ECOG ACRIN EA1131,<sup>3</sup> propõe um esquema de capecitabina *vs.* cisplatina ou carboplatina em TNBC com doença residual após QTNA e cirurgia. Aguarda-se os resultados.

No grupo de doentes com mBRCA e/ou TNBC o ensaio fase II, BRE-09-146<sup>4</sup> aleatoriza as doentes com doença residual após QTNA e cirurgia para cisplatina x4 *vs.* cisplatina + rucaparib x4, com seguimento até 24 semanas do rucaparib. Este foi um estudo negativo. A DFS aos 2 anos foi semelhante (Cisplatina 58,3% *vs.* Cisplatina + Rucaparib 63,1%; p=0,43), as doentes que receberam antraciclinas apresentavam melhores DFS no braço do rucaparib. A mBRCA não teve impacto na DFS. O rucaparib

em baixas doses associado à cisplatina não aumentou a toxicidade nem melhorou a DFS aos 2 anos, como a dose era inferior a utilizada no estudo fase II em monoterapia pode não ser suficiente para inibir a PARP.

Em outro ensaio fase III, em tumores mBRCA, HER2 negativos pós-QTA ou pós-QTNA com doença residual, os doentes foram aleatorizados para olaparib durante 1 ano *vs.* vigilância, tendo como objetivos primários a IDFS, a DFS e a OS. Aguardam-se os resultados deste estudo.<sup>5</sup>

Outros ensaios clínicos que ainda estão em fase de recrutamento, podem vir a dar algumas respostas para o tratamento da doença residual:

O SWOG S1418-TNBC, em doentes com doença residual, estes foram aleatorizados para pembrolizumab durante 1 ano *vs.* vigilância, tendo como objetivo primário a DFS.<sup>6</sup> O ensaio A-BRAVE, onde os TNBC de alto risco com doença residual após QTA, os doentes foram aleatorizados para avelumab *vs.* vigilância. O objetivo primário foi a DFS e a DFS nos tumores PD-L1 positivos.<sup>7</sup>

O estudo fase III KEYNOTE-522 associou o pembrolizumab em neoadjuvante ao esquema de QTNA (paclitaxel-carboplatina seguido de antraciclina-ciclofosfamida) mantendo o pembrolizumab após a cirurgia até completar 1 ano *vs.* mesmo esquema sem pembrolizumab. Foram apresentados resultados de aumento das taxas de pCR e sobrevivência livre de eventos<sup>8</sup> a favor do braço da associação (64.8% *vs.* 51.2%).

No grupo dos tumores de pequenas dimensões deve ser feito QTA? Temos na literatura três estudos que nos podem ajudar a dar resposta: MCKCC, NCCN, NCD<sup>9</sup>. Nestes estudos o benefício só se identifica nos tumores T1b e T1c e os tumores T1a não beneficiaram de QTA.

A QTA com *dose dense* tem também um protagonismo atualmente, um estudo publicado em 2017 compara FEC *vs.* *dose dense* em doentes que não tinham recebido QTNA. Apresentou um benefício de 10% a favor da *dose dense* na OS a 10 anos em todos os subgrupos, independente do status pré ou pós-menopáusico, do tumor ser Luminal ou TN e do aumento das toxicidades hematológicas que são, no entanto, manuseáveis.<sup>10</sup>

## Referências / Bibliografia

1. Masuda et al, Adjuvant Capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy NEJM 2147-59 (June, 2017).
2. M Martin. SABCS 2018 GS2-04. Efficacy results from CIBOMA/2004-01\_ GEICAM/2003-11 study: A randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer.
3. Ingrid Meyer. ClinicalTrials.gov. NCT 02445391. Presentation in ESMO 2019 Platinum-Based Chemotherapy or Capecitabine in Treating Patients with Residual Triple-Negative Basal-Like Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy.
4. Miller K, et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier oncology group BRE09-146. J Clin Oncol.;33(15) (2015).
5. ClinicalTrials.gov. NCT 02032823: Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA).
6. ClinicalTrials.gov. NCT 02954874: Testing MK-3475 (Pembrolizumab) as Adjuvant Therapy for Triple Receptor-Negative Breast Cancer.
7. ClinicalTrials.gov. NCT 02926196 Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab (A-Brave).
8. P Schmid et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer. Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, (October 2019).
9. MSKCC HoYa 2012, Impact of Triple-Negative Breast Cancer Phenotype on Prognosis in Patients with Stage I Breast Cancer Journal of Breast cancer, fev 2012: 198-202. NCCN Vaz Luis 2014, Outcomes by Tumor Subtype and Treatment Pattern in Women With Small, Node-Negative Breast Cancer: A Multi-Institutional Study. J Clin oncol; 32(20):2142-2150 (2014.jul 10).
10. V, Jackisch C, Lück HJ, et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. Ann Oncol.;29:178-185. (2018).

# 10

---

## TRATAMENTO SISTÉMICO DA DOENÇA AVANÇADA

### 10.1. HER2 POSITIVO

*Mário Fontes e Sousa - Marta Mesquita Pinto - Ana Martins*

#### **Racional tratamento-alvo dirigido contra HER2 no carcinoma da mama avançado / irresssecável HER2 positivo**

Constatou-se, desde cedo, no estudo sobre a via de sinalização HER2 que a sua sobre-expressão estava associada a risco aumentado de recidiva e pior prognóstico nas doentes com carcinoma da mama. No entanto, a sua presença permitiu desenvolver fármacos dirigidos contra este alvo

terapêutico e outros relacionados, o que veio alterar a história natural desta doença.

A pesquisa da sobre-expressão de HER2 é mandatória aquando do diagnóstico de carcinoma invasivo da mama, e pode envolver imunohistoquímica (IHC) e/ou biologia molecular (FISH/SISH).

## Evidência tratamento 1ª linha

O Trastuzumab foi o primeiro agente anti-HER2, que em conjunto com quimioterapia, aumentou significativamente a sobrevivência global em doentes metastizadas HER2+, não previamente tratadas, *vs.* quimioterapia apenas, em ensaio de fase 3 aleatorizado.<sup>1</sup> As doentes foram aleatorizadas para tratamento com quimioterapia em monoterapia ou quimioterapia concomitante com Trastuzumab. Os protocolos permitidos previam Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> ou Epirrubicina 75 mg/m<sup>2</sup> com Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>, em doentes que não haviam recebido antraciclinas previamente em contexto adjuvante, ou Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, em doentes tratadas previamente com antraciclinas. Todos os agentes de quimioterapia eram administrados 21/21 dias, durante 6 ciclos (com possibilidade de prolongar); o Trastuzumab era administrado na dose carga 4 mg/kg seguido de dose 2 mg/kg, a cada semana, até progressão de doença. O endpoint primário foi o tempo até progressão, que se revelou significativamente superior (2.8 meses) para o grupo com Trastuzumab: 7.4 meses *vs.* 4.6 meses (P<0.001). De notar que progressão de doença foi definida como aumento de 25% na dimensão de qualquer lesão mensurável. A mediana de sobrevivência foi de 25.1 meses no grupo Trastuzumab + quimioterapia *vs.* 20.3 meses no grupo quimioterapia (P=0.046), correspondendo a uma redução do risco de morte de 20% (mediana de seguimento 30 meses), e isto apesar do *crossover* ter sido permitido. Cerca de 25% das doentes tiveram calafrios e/febre na administração inicial de Trastuzumab. As infeções foram mais frequentes no grupo Trastuzumab + quimioterapia (47% *vs.* 29%), predominantemente infeções do trato respiratório alto (72% dos casos); a incidência de sépsis foi semelhante em ambos grupos. O efeito adverso mais grave foi a cardiotoxicidade (não identificada nos ensaios que antecederam), com 27% das doentes do grupo Trastuzumab + antraciclinas apresentando disfunção cardíaca sintomática

ou assintomática (*vs.* 8% no grupo antraciclina apenas) e 13% no grupo Trastuzumab + Paclitaxel (*vs.* 1% no grupo Paclitaxel apenas). A idade foi o único fator de risco significativo para cardiotoxicidade identificado.

Desde a referida publicação, o Trastuzumab (em associação a quimioterapia não-antraciclina) passou a ser a terapêutica standard em 1ª linha da doença avançada HER2+.

Outra opção terapêutica dirigida contra HER2 que foi testada no contexto de carcinoma da mama avançado foi Lapatinib.<sup>2</sup> O agente Lapatinib, um fármaco oral, inibidor da tirosina cinase inibidor HER2, concomitante com Capecitabina *vs.* Capecitabina monoterapia (open label). O *endpoint* primário foi tempo até progressão. Apesar do ensaio permitir doentes tratadas previamente com Trastuzumab na doença inicial, o N neste subgrupo foi de 7 doentes (4%) no grupo Lapatinib para Trastuzumab adjuvante e zero doentes tratadas em contexto neoadjuvante com Trastuzumab (*vs.* 150 doentes tratadas no contexto metastático), explicado pelo facto que à data de recrutamento o Trastuzumab era quase exclusivamente utilizado no contexto de doença avançada. Esta opção terapêutica não demonstrou diferença significativa na sobrevivência global. Um estudo publicado depois<sup>3</sup> demonstrou superioridade da combinação Lapatinib + Paclitaxel *vs.* Paclitaxel monoterapia, mas num conjunto muito limitado de doentes (N=49) e baseado em avaliação HER2 retrospectiva de amostras arquivadas.

A combinação Lapatinib + Capecitabina constitui opção válida no tratamento  $\geq 2^{\text{a}}$  linha de tratamento sequencial de carcinoma da mama avançado HER2+.

Em 2012 foi publicado o ensaio CLEOPATRA,<sup>4</sup> fase 3, aleatorizado, duplamente cego, que pretendia avaliar o benefício de Pertuzumab em combinação com Trastuzumab e Docetaxel (*vs.* placebo) em doentes não tratadas no contexto avançado.

Pertuzumab, é um anticorpo monoclonal humanizado, com ligação a epítopo do domínio extracelular de HER2 (subdomínio II), diferente do local de ligação de Trastuzumab.

As doentes foram divididas na razão 1:1, com estratificação por região geográfica (Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul) e tratamento sistémico prévio (adjuvante, neoadjuvante ou nenhum). Os doentes elegíveis tinham recidiva local irressecável ou metastática, HER2 positiva (imunohistoquímica 3+ ou 2+ com FISH positivo), ECOG 0-1. Era permitido tratamento prévio (adjuvante ou neoadjuvante) com quimioterapia +/- Trastuzumab, dado que o intervalo desde o término dos tratamentos e o diagnóstico de doença metastática fosse, pelo menos de 12 meses.

Qualquer outro tratamento para doença metastática constituía critério de exclusão (excepto uma linha de hormonoterapia); e ainda metastização no SNC, exposição a dose de doxorubicina que excedesse 360 mg/m<sup>2</sup> (ou equivalente), fração de ejeção ventrículo esquerdo (VE) < 50% durante ou após tratamento com Trastuzumab ou comorbilidades não controladas que pudessem limitar a inclusão no estudo.

O protocolo terapêutico consistia em Trastuzumab IV 21/21 dias (dose carga 8 mg/kg, seguida de dose de manutenção 6 mg/kg), até progressão ou toxicidade inaceitável; Docetaxel IV 21/21 dias (75 mg/m<sup>2</sup>, com possibilidade de aumento até 100 mg/m<sup>2</sup>, se tolerância; por outro lado, possibilidade de redução de dose em 25%) pelo menos 6 ciclos; Pertuzumab (ou placebo) IV 21/21 dias (dose de carga 840 mg, seguida de dose de manutenção 420 mg), até progressão ou toxicidade inaceitável. Na descontinuação da quimioterapia, era permitido manter o duplo bloqueio HER2. O estudo foi considerado positivo para PFS e OS e é tratamento da prática clínica atual.

### **Considerações sobre o estudo:**

- Recrutamento acima do necessário (808 doentes incluídas no ensaio, para 800 previstas);
- Os autores estimaram 80% de poder estatístico para detetar uma melhoria de 33% na PFS (objetivo primário) – HR 0.75, com P<0.05.
- O endpoint primário foi PFS; entre os endpoints secundários estavam OS e segurança.
- A idade mediana em ambos grupos foi 54 anos, mas incluiu doentes até

82 anos no grupo experimental; apenas 2 homens na população do estudo (0.25%). As características estavam bem distribuídas pelos grupos. A maioria tinha doença visceral (~78%) e cerca de metade com RH negativos. A maioria tinha doença avançada de novo (52.7-54.2%) e uma minoria tratada Trastuzumab (10.1-11.7%), no contexto neoadjuvante/adjuvante.

- Avaliação imagiológica (segundo RECIST) estava prevista a cada 9 semanas
- Benefício estatisticamente significativo na PFS (avaliação independente) de 6.1 meses (12.4 meses grupo placebo *vs.* 18.5 meses no grupo Pertuzumab, HR 0.62; IC 95% 0.51-0.75;  $P < 0.001$ ), verificado nos subgrupos predefinidos.
- Na publicação original, os dados de OS não eram finais (43% dos eventos pré-especificados). Os resultados da mediana de OS aos 50 meses foram disponibilizados posteriormente<sup>5</sup> e mostraram significância estatística: 15.7 meses de ganho mOS com Pertuzumab (mOS 56.5 meses grupo Pertuzumab *vs.* 40.8 meses grupo placebo); HR 0.68; 95% IC 0.56-0.84,  $p < 0.001$  (os doentes de crossover foram contabilizados no grupo controlo).
- Embora clinicamente relevante, o benefício de PFS no subgrupo de doentes que foi tratado previamente com Trastuzumab (N=88), de 6.5 meses, ultrapassou 1 no IC, com HR 0.62; 95% CI, 0.35 a 1.07 (P não divulgado). Este subgrupo não foi apresentado no forest plot publicado. Quanto aos dados de OS,<sup>6</sup> HR 0.80; 95% IC, 0.44-1.47); mOS 46.4 meses grupo placebo *vs.* 53.8 meses grupo Pertuzumab (ganho mOS 7.4 meses, menos de metade do ganho na população geral, 15.7 meses), sugerindo subgrupo de pior prognóstico.
- Quanto a PFS, o grupo IC mais largo, incluindo 1 (0.12-2.54), foi o subgrupo idade  $\geq 75$  anos, embora pouco representativo (19 doentes). Outro grupo cujo IC incluiu 1 foi doença não visceral (*vs.* doença visceral), com benefício 4% na PFS (HR 0.96, com IC 0.61-1.52), com N=178 doentes. O HR do subgrupo doença não visceral foi atualizado favoravelmente aos 50 meses,<sup>5</sup> para 0.83 (95% IC 0.58-1.18), cujo IC continua a incluir o 1.
- O número mediano de tratamentos com Docetaxel foi 8; a dose foi aumentada para 100 mg/m<sup>2</sup> (em pelo menos 1 ciclo) em 11.8% dos doentes no grupo Pertuzumab. O número mediano de tratamentos com Pertuzumab foi 24.

- A adição de Pertuzumab não demonstrou diferenças quanto a cardiotoxicidade; os efeitos adversos (de qualquer grau e após descontinuação de Docetaxel) com diferença > 5% versus grupo placebo foram diarreia (28.1% vs. 14.2%), rash (18.3% vs. 8.0%), infecção respiratória do trato superior (18.3% vs. 12.3%), prurido (13.7% vs. 5.7%) e espasmos musculares (7.8% vs. 2.3%).

Na prática clínica, é razoável substituir Docetaxel por Paclitaxel em caso de toxicidade, como reação de hipersensibilidade, existindo evidência de actividade e tolerância do Paclitaxel semanal em ensaio fase 2.<sup>7</sup>

Também na prática clínica é possível iniciar, nas doentes com RH+, hormonoterapia de 'manutenção' apesar de esta estratégia não ter sido estudada em ensaios clínicos aleatorizados. Não existe evidência em manter o duplo bloqueio HER2 para além da progressão.

Como referido anteriormente, o ensaio CLEOPATRA implicava um intervalo livre de quimioterapia +/- Trastuzumab superior a 12 meses. Já o ensaio EMILIA, publicado em 2012,<sup>8</sup> fase 3, aleatorizado, duplamente cego, pretendia avaliar o benefício de Trastuzumab Emtansina (T-DM1) vs. Lapatinib + Capecitabina em doentes não tratadas no contexto metastático, com recidiva durante o tratamento adjuvante ou < 6 meses do término do tratamento adjuvante (contendo taxano + Trastuzumab).

O T-DM1 é um conjugado anticorpo-fármaco que incorpora as propriedades anti-HER2 do Trastuzumab com a atividade citotóxica do agente DM1 (inibidor dos microtúbulos).

O ensaio foi aleatorizado (razão 1:1) open-label, em doentes com carcinoma da mama HER2+, irrissecável, localmente avançado ou metastático, tratadas previamente com taxano e Trastuzumab. Os fatores de estratificação foram região geográfica (Estados Unidos, Europa Ocidental, outros), o número de esquemas de quimioterapia na doença avançada (0 ou 1 vs. > 1) e manifestação de doença (visceral vs. não visceral). Os endpoints primários foram PFS (avaliação independente), OS e segurança. Critérios de exclusão incluíam tratamento prévio com qualquer dos fármacos do ensaio, neuropatia periférica ≥ grau 3 CTCAE, metas-

tização sintomática SNC (ou tratamento dirigido às metástases 2 meses antes da aleatorização), insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia com necessidade de tratamento ou história de enfarte do miocárdio ou angina instável nos 6 meses prévios à aleatorização.

Os protocolos do estudo previam: Lapatinib oral 1250 mg/dia e Capecitabina oral 1000 mg/m<sup>2</sup> a cada 12h nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias. Era permitido continuar Lapatinib após suspensão de Capecitabina, e vice-versa; T-DM1 na dose de 3.6 mg/kg a cada 21 dias.

Um total de 991 doentes foram recrutadas, com mediana de idades de 53 anos, com intervalo de idade até 84 anos no grupo T-DM1. A maioria das doentes tinha padrão de metastização visceral (67-68%). Uma minoria realizou Trastuzumab apenas no contexto de doença inicial (16%).

O tratamento com T-DM1 aumentou significativamente a mPFS (em 3.2 meses): 9.6 meses grupo T-DM1 *vs.* 6.4 meses grupo Lapatinib + Capecitabina, com HR 0.65; 95% IC 0.55-0.77 P < 0.001. Os autores afirmaram benefício consistente em todos os subgrupos, menos evidente nos doentes com ≥ 75 anos e naqueles com doença não visceral ou não mensurável. De notar, o benefício foi constatado mesmo em doentes com <6 meses desde término de tratamento neoadjuvante/adjuvante com Trastuzumab. O ganho de mOS (5.8 meses), apenas a partir da 2<sup>a</sup> análise interina foi estatisticamente significativo: 30.9 meses grupo T-DM1 *vs.* 25.1 meses grupo Lapatinib + Capecitabina, com HR 0.68; 95% IC 0.55-0.85, P < 0.001. Na publicação da análise final da mOS (Diéras, V et al. Lancet Oncol, 2017) o ganho foi menor (4.0 meses): 29.9 meses grupo T-DM1 *vs.* 25.9 meses, HR 0.75; 95% IC 0.64-0.88, o que poderá ser explicado pelo crossover de 27% dos doentes após a 2<sup>a</sup> avaliação interina.

O Lapatinib, Capecitabina e T-DM1 foram descontinuados por efeitos adversos em 7.6%, 9,4% e 5.9%, respectivamente. Os efeitos adversos grau 3-4 mais reportados com T-DM1 foram trombocitopenia (12.9%) e elevação transaminases (4.3% AST, 2.9% ALT).

O T-DM1 foi ainda testado em 1<sup>a</sup> linha de doença avançada HER2+ concomitantemente com Pertuzumab (*vs.* T-DM1 + placebo *vs.* Trastuzu-

mab + taxano) no ensaio MARIANNE.<sup>9</sup> As doentes foram aleatorizadas na razão 1:1:1, com *endpoints* primários PFS (avaliação independente) e segurança. Nos critérios de exclusão constavam tratamento prévio neoadjuvante/adjuvante com quimioterapia com alcalóides da vinca ou taxanos < 6 meses do diagnóstico de doença avançada.

Os protocolos do ensaio previam: Docetaxel (75 ou 100 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas) ou Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>, semanal), um mínimo de 6 ciclos, Trastuzumab 8/6 mg/kg com Docetaxel; 4/2 mg/kg com Paclitaxel. T-DM1 e Pertuzumab foram administrados nas doses standard (ver acima).

Foram recrutadas 1095 doentes e os três braços estavam equilibrados nas características demográficas/clínicas.

A mPFS foi de 13.7 meses Trastuzumab + taxano *vs.* 14.1 meses T-DM1 + placebo *vs.* 15.2 meses T-DM1 + Pertuzumab; assim, a PFS dos braços com T-DM1 tiveram PFS não inferior a Trastuzumab + taxano, mas não demonstrou superioridade. Na 1<sup>a</sup> avaliação interina de OS, ainda não havia sido atingida a mOS em nenhum dos grupos.

A análise de subgrupos parece indicar uma tendência de benefício com T-DM1 nas doentes que foram tratadas com agentes anti-HER2 ou taxanos no contexto neoadjuvante/adjuvante.

Os efeitos adversos grau ≥ 3 no braço Trastuzumab + taxano foram neutropenia (19.8%), neutropenia febril (6.5%) e diarreia (4.2%); no braço com T-DM1 foram elevação AST (6.6%), trombocitopenia (6.4%) e anemia (4.7%) e já no braço T-DM1 + Pertuzumab trombocitopenia (7.9%), anemia (6.0%) e elevação ALT (5.2%).

O T-DM1 permanece uma opção em 1<sup>a</sup> linha em doentes considerados não candidatos a tratamento com Trastuzumab + Pertuzumab + taxano.

Não há dados sobre a melhor estratégia após progressão durante ou após neoadjuvância/adjuvância sob esquemas contendo Pertuzumab, T-DM1 ou Neratinib.

Doentes com carcinoma da mama avançado HER2+ têm risco de desenvolvimento de metastização SNC (em certos casos recidiva sob a forma de metastização SNC apenas), o que constitui pior prognóstico. No entanto, face à exclusão quase sistemática desta população dos ensaios clínicos, a evidência sobre a melhor estratégia é escassa, pelo que deverá ser individualizada e discutida em ambiente multidisciplinar.

## **Evidência tratamento 2ª linha**

As opções disponíveis para tratamento em 2ª linha, estão dependentes da terapêutica previamente realizada.

De entre as possibilidades terapêuticas possíveis destacam-se: T-DM1, Lapatinib com capecitabina, Lapatinib com Trastuzumab e Trastuzumab com citotóxico alternativo.

O T-DM1 tem indicação em doentes que progrediram após tratamento com Trastuzumab e taxano em contexto metastático ou após regimes contendo Trastuzumab e Lapatinib. A sua indicação foi avaliada em dois ensaios de fase III – EMILIA e TH3RESA<sup>10</sup> (permitted crossover), com benefício de OS.

O Lapatinib com capecitabina, pode ser uma opção em 2ª linha, em doentes que progrediram sob terapêutica com Trastuzumab, sobretudo os que preferem um regime oral.

Esta combinação foi aprovada baseada num estudo fase III, que incluiu 399 doentes randomizados para tratamento com Lapatinib (1250mg 1x/dia) e capecitabina (1000mg/m<sup>2</sup> a cada 12h nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias) *vs.* capecitabina em monoterapia (1250mg/m<sup>2</sup> a cada 12h nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias). A combinação demonstrou benefício significativo em TTP de 6 meses *vs.* 4 meses.

A combinação sem quimioterapia, Lapatinib com Trastuzumab, foi avaliada para doentes que progrediram sob Trastuzumab. O estudo de aprovação comparou a combinação Lapatinib + Trastuzumab com Lapatinib

e demonstrou benefício em PFS (11 *vs.* 8 semanas) e OS (14 *vs.* 10 meses). Neste ensaio foi permitido crossover.

Outra possibilidade é a utilização de Trastuzumab, mantendo o bloqueio da via HER2 e substituindo apenas o citotóxico, por um alternativo.

Encontra-se ainda em avaliação, a combinação de Neratinib com Capecitabina *vs.* Lapatinib com Capecitabina (ensaio de fase III – NALA<sup>11</sup>), que demonstrou, nos resultados preliminares, uma PFS aos 12 meses de 29% *vs.* 15%.

## **Evidência tratamento em linhas subsequentes**

O Trastuzumab pode ser administrado (mesmo após progressão) com vários agentes de hormonoterapia e quimioterapia, nomeadamente, vinorelbina, taxanos, capecitabina, eribulina, agentes platina, gemcitabina ou quimioterapia metronómica. Não está recomendado administração concomitante com antraciclinas, excepto com doxorrubicina na formulação lipossómica.

Existem dados recentes de estratégias promissoras como Trastuzumab Deruxtecan, Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabina ou Neratinib + Capecitabina, mas ainda sem implementação na prática clínica. As decisões devem ser individualizadas, tendo em conta os tratamentos prévios, perfis de toxicidade, preferências da doente e disponibilidade nacional/local.

## **Conclusões**

- No diagnóstico de carcinoma da mama avançado/metastizado está indicada a pesquisa de positividade HER2, pelas óbvias implicações terapêuticas.
- Os tratamentos realizados no contexto de carcinoma da mama precoce e tempo até recidiva terão influência na escolha dos tratamentos na doença avançada/metastizada.
- Sempre que possível deve ser considerada a inclusão em ensaio clínico; o melhor tratamento de suporte poderá ser ainda considerado uma opção válida.

## Referências / Bibliografia:

1. Slamon, DJ et al. N Engl J Med,(2001)
2. Geyer, C et al. N Engl J Med, (2006)
3. Di Leo, A et al. JCO, (2008)
4. Baselga, J et al. N Engl J Med, (2012)
5. Swain S et al. N Engl J Med; 372:724-734, (2015)
6. Swain S et al. N Engl J Med; 372:1964-1965 (2015)
7. Dang, C et al. JCO (2015).
8. Verma, S et al. N Engl J Med,(2012)
9. Perez, E et al. JCO, (2016)
10. Krop I et al. Lancet Oncol;15(7):689-99 (2014 Jun)
11. Saura C et al. J Clin Oncol;38(27):3138-314911 (2020 Sep 20)

## 10.2. RECETORES HORMONAIIS POSITIVOS

*Ana Rita Lopes - Cláudia Vieira*

A incidência de cancro da mama metastático é aproximadamente 5-10% e, nos países desenvolvidos, estima-se que aproximadamente 20-10% das doentes com estadios iniciais apresentem recidiva da doença com metastização à distância, dependendo do estadio ao diagnóstico e sub-tipo intrínseco.<sup>1</sup> Apesar do melhor prognóstico do cancro da mama com recetores hormonais positivos em comparação com outros subtipos, o seu prognóstico continua a ser reservado, com uma sobrevivência global (SG) mediana de aproximadamente 3 anos e uma sobrevivência aos 5 anos de cerca de 25%.<sup>2</sup>

### **Hormonoterapia como tratamento de primeira linha**

O tratamento de primeira linha para o cancro da mama avançado com recetores hormonais positivos, quer localmente avançado ou metastático, baseia-se geralmente em hormonoterapia (HT) dado que a via de

sinalização mediada pelos recetores de estrogénio é a principal responsável pelo crescimento celular. Além disso, a quimioterapia não mostrou vantagem em termos de ganho de SG em comparação com a HT numa revisão sistemática,<sup>3</sup> com exceção das doentes que se apresentem com *crise visceral*, que não corresponde apenas à presença de metastização visceral, mas que se define como uma disfunção de órgão grave, clínica e/ou analítica, associada a uma rápida progressão da doença, pelo que está indicado tratamento com quimioterapia nestes casos.

A HT baseia-se na administração de inibidores da aromatase (IA), como anastrozol, letrozol ou exemestano, tamoxifeno ou fulvestran e, nas mulheres pré-menopáusicas, é também fundamental uma adequada supressão da função ovárica (SFO) em associação com a HT. A SFO pode ser realizada cirurgicamente (salpingo-ooforectomia bilateral) ou com administração de aLHRH de 4/4 semanas, devendo ser confirmada a SFO com avaliação dos níveis séricos de estradiol no início do tratamento.

Uma meta-análise mostrou superioridade dos IA em relação ao tamoxifeno em termos de SG,<sup>4</sup> pelo que a sua administração é geralmente feita em primeira linha, mas tendo sempre em conta o estado hormonal e, se as doentes pré-menopáusicas recusarem a SFO, apenas pode ser administrado tamoxifeno. Na escolha da HT, deve-se ter também em conta a HT prévia e intervalo livre de doença, assim como as comorbilidades e preferências da doente.

Outra alternativa é o fulvestran, que é um antagonista dos recetores de estrogénio e que pode ser administrado como monoterapia quer em primeira ou segunda linha. No ensaio clínico FALCON, o fulvestran em primeira linha mostrou um aumento da sobrevivência livre de progressão (SLP) em comparação com anastrozol (16,6 *versus* 13,8 meses, HR 0,80, IC95% 0,64 – 0,99).<sup>5</sup>

## **Hormonoresistência e a associação da hormonoterapia com terapia-alvo**

Um dos principais problemas no tratamento da doença luminal avançada é a resistência à HT, que se define como *resistência primária* se ocorrer reci-

diva durante os 2 primeiros anos de HT adjuvante ou progressão da doença nos primeiros 6 meses de HT paliativa, enquanto que a *resistência secundária* é definida como recidiva após os 2 primeiros anos de HT adjuvante ou nos 12 meses após o término da HT adjuvante ou progressão da doença depois de 6 meses de HT paliativa.<sup>2</sup> Nos últimos anos, os estudos sobre os mecanismos subjacentes à hormono-resistência têm permitido o desenvolvimento de vários fármacos como os inibidores das cinases dependentes das ciclinas 4 e 6 (CDK 4/6) e inibidores da PI3K ou mTOR que, em associação com a HT, têm permitido um aumento da SLP e/ou SG.

As CDK são importantes na regulação do ciclo celular e a interação da ciclina D com CDK 4/6 permite a hiperfosforilação da proteína Rb, o que permite a progressão do ciclo celular para a fase S e várias alterações nesta via de sinalização têm sido associadas ao aparecimento de hormono-resistência, pelo que os inibidores de CDK 4/6 foram desenvolvidos para controlar esta hormono-resistência. Na Tabela 1, são apresentados os resultados dos vários ensaios clínicos com inibidores das CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) em contexto de primeira linha de tratamento ou após progressão sob HT, quer para doentes pré- ou pós-menopáusicas e que fundamentam a recomendação terapêutica atual da sua associação com HT em primeira e segunda linha.

Os ensaios clínicos PALOMA-2, MONALEESA-2 e 7 e MONARCH-3 foram desenvolvidos para avaliar a associação dos inibidores das CDK 4/6 com HT em primeira linha e demonstraram um aumento da SG no caso do ribociclib e um aumento da SLP de aproximadamente 10-13 meses para todos os fármacos. Em segunda linha, os ensaios clínicos PALOMA-3, MONALEESA-3 e MONARCH-2 com associação de fulvestran permitiram verificar um aumento da SG de aproximadamente 6-8 meses e que fundamentam o benefício desta associação.

O perfil de toxicidade dos inibidores das CDK 4/6 deve ser sempre considerado na escolha desta terapêutica, sendo que a neutropenia não associada a infeção é o seu principal efeito secundário, mas existem algumas diferenças entre os três fármacos atualmente disponíveis em relação ao seu perfil de toxicidade e penetração na barreira hemato-encefálica (BHE) e que são importantes na seleção da terapêutica de acordo com as

comorbilidades e estado funcional das doentes: o palbociclib apresenta menor hepatotoxicidade, enquanto o ribociclib apresenta maior potencial para prolongamento do intervalo QT e maior hepatotoxicidade, pelo que a sua administração deve ser realizada com vigilância se patologia cardíaca ou disfunção hepática; o abemaciclib está associado a maior incidência de diarreia, mas a neutropenia é menos frequente e tem a vantagem de atravessar a BHE, o que pode ser importante na escolha deste fármaco se metastização cerebral.

Além disso, existem também diferenças relativamente ao modo de administração: palbociclib e ribociclib são administrados como toma única diária durante 21 dias consecutivos em ciclos de 28 dias, com uma semana de pausa, enquanto o abemaciclib é administrado de modo contínuo e duas vezes por dia, devendo sempre o tratamento ser mantido até progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável para todos estes fármacos. Outro dos aspetos a considerar na escolha dos inibidores das CDK4/6 é a insuficiência renal ou hepática, mas geralmente estes fármacos podem ser administrados se insuficiência renal ou hepática grave, de acordo com as seguintes recomendações:

- palbociclib pode ser administrado se insuficiência renal ligeira, moderada ou grave (ClCr > 15 mL/min), assim como nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, estando recomendada uma redução da dose para 75 mg/dia se insuficiência hepática grave (Child Pugh C);
- ribociclib também pode ser administrado nas doentes com insuficiência renal ou hepática, estando recomendada uma redução de dose para 400 mg se insuficiência renal grave (ClCr 15-30 mL/min) e/ou insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh B ou C, respetivamente);
- abemaciclib pode ser administrado se insuficiência renal e/ou hepática ligeira ou moderada, estando recomendada a redução da dose para uma única toma diária se insuficiência hepática grave e vigilância, se insuficiência renal grave.

Outro dos mecanismos de resistência à HT é a ativação da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR e a associação de everolimus e exemestano demonstrou no ensaio clínico BOLERO-2 um aumento da SLP em 4,6 meses (7,8 no grupo de exemestano *versus* 3,2 meses com placebo, HR 0,45, IC95% 0,38-0,54) em doentes pós-menopáusicas com progressão após tratamento com

		SLP			SG		
	Braços de tratamento	Mediana (meses)	HR (IC 95%)	Mediana (meses)	HR (IC 95%)	Principais efeitos adversos	
Palbociclib	<b>PALOMA-2</b> (6,7) Pós-menopáusicas 1ª linha de HT para doença avançada	27,6	0,56 (0,46-0,69)	ND	ND	Neutropenia G3/4 (66,4 vs. 1,4%)	
	<b>PALOMA-3</b> (8,9) Pré e pós-menopáusicas Progressão sob HT ou nos 12 meses após fim de HT adjvante	14,5	0,46 (0,36-0,59)	34,9	0,81 (0,64-1,03)	Neutropenia G3/4 (65 vs. 1%)	
	<b>MONALEESA-7</b> (10,11) Pré ou peri-menopáusicas 1ª linha de HT para doença avançada	4,6	0,55 (0,44-0,69)	23,8	0,71 (0,54-0,95)	Neutropenia G3/4 (63,5 vs. 4,5%); Hepatotoxicidade (11 vs. 6,8%); Prolongamento do QT (1,8 vs. 1,2%)	
Ribociclib	<b>MONALEESA-2</b> (12,13) Pós-menopáusicas 1ª linha de HT para doença avançada*	25,3	0,57 (0,46-0,70)	NA	0,75 (0,52-1,08)	Neutropenia G3/4 (62 vs. 1,2%); Hepatotoxicidade (10,2 vs. 2,4%); Prolongamento do QT (3 vs. 0,3%)	
	<b>MONALEESA-3</b> (14,15) Pós-menopáusicas 1ª ou 2ª linha de HT para doença avançada	16,0	0,59 (0,48-0,732)	33	0,72 (0,57-0,92)	Neutropenia G3/4 (57,1 vs. 0,8%); Hepatotoxicidade (13,7 vs. 5,8%); Doença pulmonar intersticial (0,2 vs. 0%); Prolongamento do QT (3,1 vs. 1,2%)	
	<b>MONARCH-3</b> (16,17) Pós-menopáusicas 1ª linha de HT para doença avançada*	20,5	0,54 (0,41-0,72)	ND	ND	Diarreia (81,3% vs. 29,8%); Neutropenia G3/4 (21,1 vs. 1,2%)	
Abemaciclib	<b>MONARCH-2</b> (18,19) Pré e pós-menopáusicas Progressão sob HT ou nos 12 meses após fim de HT adjvante	12,8	0,55 (0,45-0,68)	46,7	0,76 (0,61-0,95)	Diarreia (86,4% vs. 24,7%); Neutropenia G3/4 (26,5 vs. 1,7%); Náuseas (45,1% vs. 22,9%)	

**Tabela 1:** Principais resultados da eficácia e segurança da associação dos inibidores de CDK 4/6 com HT.

\* Incluídas apenas as doentes com intervalo livre de doença superior a 12 meses após o fim da HT em contexto adjuvante.

§ Anastrozol ou letrozol

\* No grupo de doentes tratadas com ribociclib no ensaio clínico MONALEESA-7, a SG mediana não foi alcançada e a SG estimadas aos 42 meses foi 70,2% (IC95% 63,5-76,0).

\*\* no grupo de doentes tratadas com ribociclib no ensaio clínico MONALEESA-3, a SG mediana não foi alcançada e a SG estimadas aos 42 meses foi 57,8%. Quando analisada a SG por linha de terapêutica, verificou-se que: em 2ª linha de HT paliativa ou na recidiva precoce definida como nos 12 meses após o fim da HT adjuvante, a SG mediana de 40,2 meses no grupo de ribociclib vs 32,5 meses no grupo placebo (HR 0,73, IC95% 0,53-1,0); em 1ª linha de HT paliativa, que incluía também as doentes que apresentaram recidiva > 12 meses após o fim da HT adjuvante, a SG mediana não foi alcançada no grupo de ribociclib e foi de 45,1 meses no grupo placebo (HR 0,70, IC95% 0,48-1,02).

IA não esteróides. Contudo, esta associação não apresentou um aumento estatisticamente significativo em termos de SG (31,0 *versus* 26,6 meses, HR 0,89, IC95% 0,73–1,10)<sup>20-22</sup> e os principais efeitos adversos do everolimus foram a mucosite oral (56% *versus* 11%), rash (36% *versus* 6%), diarreia (30% *versus* 16%), hiperglicemia (13% *versus* 2%) e pneumonite (12%).

Recentemente, a FDA aprovou também a associação de fulvestran e alpelisib, que é um inibidor de PI3K com base nos resultados obtidos no ensaio clínico SOLAR-1 em segunda linha para doentes pós-menopáusicas com resistência à HT e com progressão após IA. O aumento da SLP só foi estatisticamente significativo nas doentes com mutações de *PIK3CA*, que ocorrem em aproximadamente 40% dos casos, em que se verificou um aumento da SLP de 5,3 meses (11,0 *versus* 5,7 meses, HR 0,65, IC95% 0,50-0,85)<sup>23</sup>. Alpelisib é administrado por via oral, em toma única diária e de modo contínuo, sendo os seus principais efeitos adversos a hiperglicemia, rash maculopapular, diarreia e pneumonite.

## Sequenciação da terapêutica

A sequenciação da HT em contexto de doença avançada ainda não está totalmente esclarecida, mas os resultados obtidos em termos de SLP

e SG para a associação de fulvestran e inibidores de CDK 4/6, assim como o seu melhor perfil de toxicidade, fazem com que esta associação seja utilizada geralmente em segunda linha, reservando os inibidores de mTOR como o everolimus para linhas subsequentes. Contudo, deve-se ter em conta que não existe até ao momento evidência para a continuação do tratamento com inibidores de CDK 4/6 após progressão, pelo que a sua utilização em primeira linha não permite depois a sua associação com fulvestran em segunda linha. Além disso, deve-se ter sempre em consideração as comorbilidades e preferências das doentes, em termos de possíveis efeitos secundários e esquema de administração, dado que algumas doentes preferem sempre medicação por via oral como o everolimus e exemestano, enquanto o fulvestran requer administração intramuscular.

Se não administrado previamente, o tamoxifeno pode ser usado em linhas subsequentes e também pode ser possível a administração de megestrol após falência de várias linhas prévias de HT. Além disso, de acordo com as respostas prévias, pode ser feito *re-challenge* dos fármacos de HT que tiverem apresentado maior intervalo livre de progressão e melhor perfil de toxicidade, permitindo assim um aumento da SG com qualidade de vida.

Durante a evolução da doença e caso se verifique a sua progressão para crise visceral, deve ser sempre administrada quimioterapia, podendo depois ser de novo administrada hormonoterapia de manutenção após controlo da doença. Em contexto de doença luminal e à semelhança do tratamento do cancro da mama metastático triplo negativo, a quimioterapia administrada é também baseada em esquemas com antraciclinas e/ou taxanos, sendo geralmente preferível a monoterapia para a doença metastática; em alternativa, pode ser administrada capecitabina ou vinorelbina, principalmente se a doente preferir fármacos não alopeciantes.

## Conclusões

A vantagem da associação da HT com inibidores das CDK 4/6 relativamente à quimioterapia foi já comprovada numa meta-análise em

primeira e segunda linha, em que nenhum esquema de quimioterapia mostrou ser superior comparativamente com esta associação em termos de SLP<sup>24</sup>, o que justifica a sua recomendação nas *guidelines* europeias, americanas e portuguesas para o tratamento de primeira linha do cancro da mama avançado com recetores hormonais positivos<sup>2,25-27</sup>. A escolha da terapêutica deve ter em consideração o estado hormonal, a administração prévia de HT, assim como o intervalo livre de doença se previamente administrada HT em contexto adjuvante, comorbilidades, estado funcional e preferências da doente e, de modo resumido, estas são as principais recomendações terapêuticas:

- se doença avançada ao diagnóstico ou para doentes com recidiva após terminaram HT adjuvante, com intervalo livre de doença superior a 12 meses e que não apresentam assim resistência à terapêutica endócrina, é recomendável a associação de IA com inibidores das CDK 4/6, com SFO se mulheres pré ou peri-menopáusicas, mas sendo também possível a associação de fulvestran com inibidores das CDK 4/6. Além disso, a monoterapia com IA ou fulvestran é também uma alternativa, nomeadamente se doença de pequena extensão ou passível de tratamento local ou se as doentes apresentem contraindicação para o tratamento com inibidores das CDK 4/6 ou se não têm condições clínicas para tolerar a sua toxicidade;
- no caso de resistência à terapêutica endócrina, que se verifica se ocorrer recidiva durante a HT adjuvante, nos 12 meses após o término da HT adjuvante ou progressão sob HT paliativa, é recomendável a associação de IA com inibidores das CDK 4/6 se administração prévia de tamoxifeno ou fulvestran com inibidores das CDK 4/6 se administração prévia de IA;
- após progressão com inibidores das CDK4/6, o tratamento deve continuar a basear-se em HT, podendo ser administrada a associação de everolimus com exemestano, estando geralmente a quimioterapia reservada para as doentes com crise visceral.

Após o desenvolvimento dos inibidores das CDK 4/6 e a sua utilização em primeira linha, torna-se agora importante a realização de estudos com vista a esclarecer outros mecanismos de resistência e a descoberta de biomarcadores que permitam uma melhor sequenciação da terapêutica em contexto paliativo.

## Referências / Bibliografia

1. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast*. (2018).
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESOESMOinternational consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. (2018).
3. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. (2003).
4. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. (2006).
5. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. (2016).
6. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. (2016).
7. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. (2019).
8. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptorpositive,HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. (2016).
9. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. (2018).
10. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptorpositive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. (2018).
11. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. (2019).
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. (2018).
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. (2016).
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive,

- human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* (2018).
15. Slamon DJ. Overall Survival Results From the Phase III MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. In: *ESMO 2019 Congress.*
  16. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* (2017).
  17. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer.* (2019).
  18. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* (2017).
  19. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncol.* (2019).
  20. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahnoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* (2012).
  21. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnani M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* (2013).
  22. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormonereceptor- positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* (2014).
  23. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* (2019).
  24. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* (2019).
  25. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* (2016).
  26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, (version 3.2019).
  27. IX Consenso Nacional de Cancro da Mama. In: *Sociedade Portuguesa de Senologia.* (2018).

## 10.3. TRIPLO NEGATIVO

Isabel Pazos

Os tumores triplo negativos apresentam uma heterogeneidade molecular importante <sup>1</sup> (Figura 5).

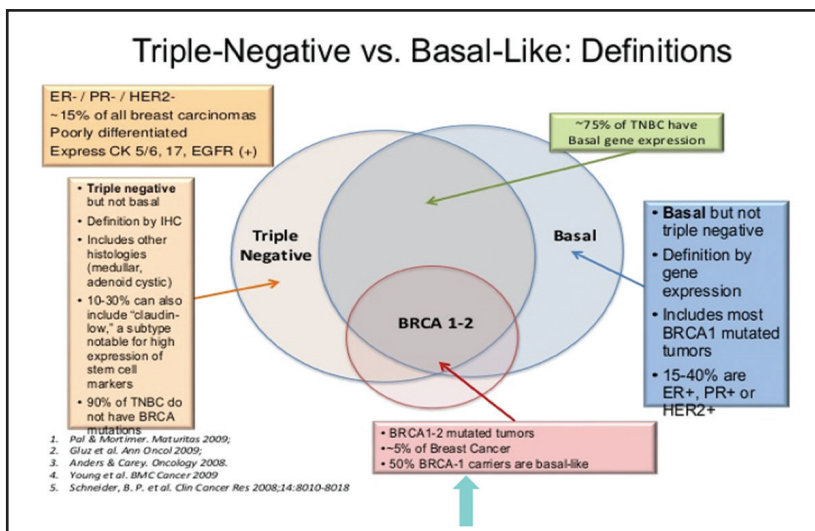


Figura 5

A biologia molecular pode vir a ajudar a encontrar alguns alvos terapêuticos que nos permitam definir o tratamento da doença metastizada.

Cerca de 5-10% de todos os cancros da mama são hereditários (a maioria mutação BRCA1/2 patogénica - mBRCA) e a maioria destes carcinomas da mama são triplo negativos.

Das doentes com mutações BRCA1 e das doentes com mutações BRCA2 um 60-90% e 16-23% respetivamente têm cancro da mama triplos negativos, apenas 15-20% dos tumores triplos negativos apresentam mutações BRCA (somáticas e germinativas). Isto leva a fazer-nos uma pergunta: será que devemos testar todos os cancro da mama triplo negativos para mBRCA? determinará alguma implicação terapêutica?

Esta mutação germinativa associa-se a um defeito na reparação do DNA e podia ser biomarcador preditivo de fármacos que utilizassem diretamente o DNA como alvo terapêutico (como os sais de platino), e de fármacos que inibissem outros mecanismos de reparação do DNA (como os inibidores da PARP). E se a mutação não estivesse só no sangue e estivesse no tumor? o tumor teria uma alteração semelhante às alterações presentes nos tumores com mBRCA e teríamos o fenótipo BRCAness com as mesmas alterações que as mutações germinativas ou com outros déficits de recombinação homóloga que dariam um valor preditivo à terapêutica com os mesmos fármacos.

Temos outros biomarcadores, no subgrupo dos triplos negativos que sejam mais sensíveis, mais imunomoduladores, com genes ativados de imunomodulação que expressam PD-L1. Entre 20 a 50% dos TNBC expressam PD-L1 (biomarcador dinâmico). Perante isto, os ensaios clínicos podem vir a responder às seguintes perguntas:

- Podem definir se representa o fenótipo imunoativado?
- Podem associar-se a melhor prognóstico?
- Pode ser considerado biomarcador de resposta à imunoterapia?

O TNBC apresenta expressão de linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) em mais de 20%<sup>2</sup>, comparativamente a outros tipos de cancros da mama, em que também é um biomarcador de resposta à imunoterapia e será

o subtipo de cancro da mama onde a imunoterapia terá um papel mais importante.

Nos ensaios em neoadjuvância observamos que os tumores que apresentam TILs no estroma e expressão de PD-L1 são os que se associam a maior resposta patológica completa.<sup>3</sup>

Outro alvo são os recetores androgénio. Cerca 10-15% dos TNBC expressam estes recetores e são grupos com menos respostas à QT, à semelhança das respostas de outros tumores luminais, podendo vir a ser um alvo potencial de tratamento antiandrogénio.

Hoje em dia, existem painéis genómicos para estudo dos TNBC que nos permitem vir a descobrir novos alvos específicos para individualizar a terapêutica e, embora na prática clínica ainda não estejam disponíveis, dão muita informação para estudos futuros.

Quais são os padrões de recorrência destes tumores? Os TNBC são mais agressivos desde o diagnóstico, apresentam-se de maior tamanho, maior envolvimento ganglionar, G3, doentes mais jovens tumores mais agressivos embora com mais respostas à QT com maior taxa de respostas patológicas completas, mas com maior risco de recorrência entre os 2-5 anos. (Figura 6).

Cerca de 10% apresentam metastização à data do diagnóstico.

A metastização envolve mais a parte visceral, recorrência local, cérebro e os pulmões, sendo mais baixa a metastização hepática e óssea – ver padrões figuras - e diferentes aos Luminais.<sup>4</sup> Para alguns autores, o TNBC é classificado dentro dos 10 tumores mais fatais nos Estados Unidos (Figuras 7 e 8) e estão descritos vários padrões de recorrência.

O tratamento do TNBC metastático na prática clínica é baseada na QT sequencial em monoterapia, com regimes baseados em taxanos, platinos, alcalóides da vinca, inibidores topoisomerase e antimetabolitos. De um modo geral desconhece-se qual é o fármaco mais eficaz e qual é a melhor sequência terapêutica. A melhor opção para estas doentes é entrar nos

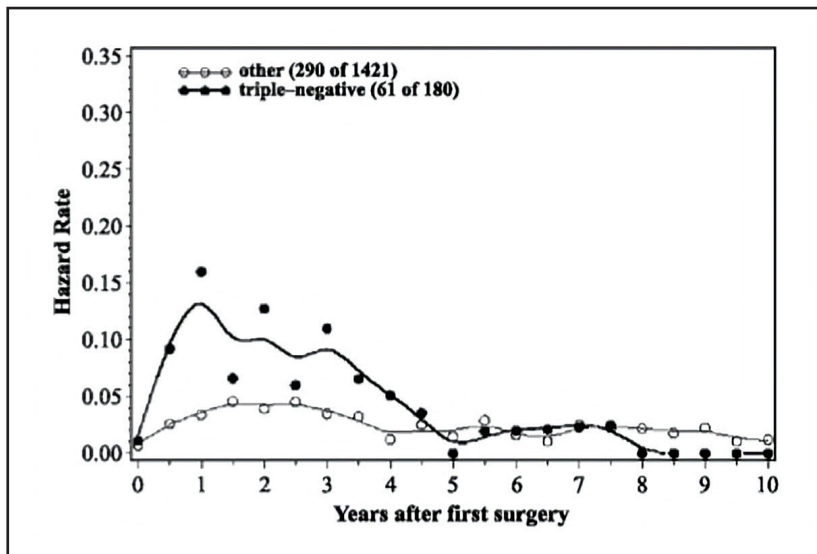


Figura 6

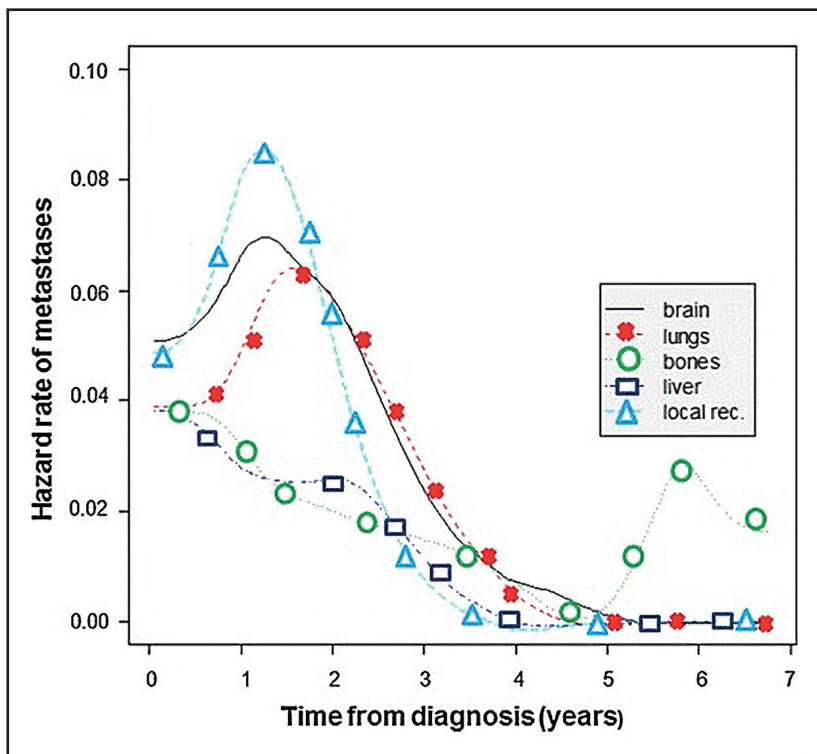


Figura 7

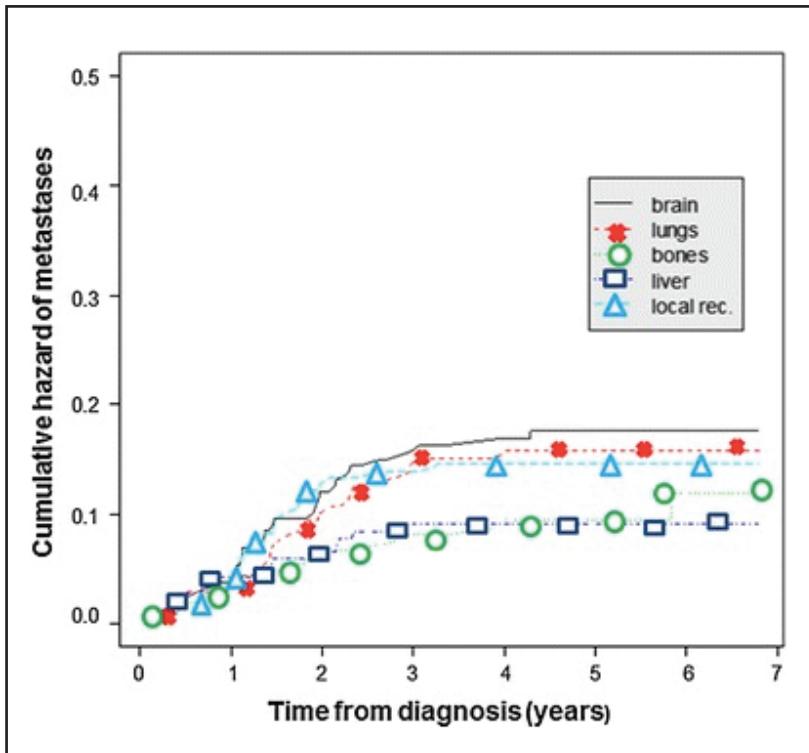


Figura 8

ensaios clínicos pois existe dificuldade para controlo da doença metastática e pouca probabilidade de oferecer uma sobrevivência longa.<sup>5</sup>

Qual é o papel dos sais de platino? O ensaio TNT envolveu 376 doentes que foram aleatorizadas para 1ª linha de quimioterapia com carboplatina *vs.* docetaxel com cruzamento após progressão. Foram avaliados os subtipos tumorais e a mBCRA.

Não foi conclusivo de qual foi a melhor sequência de tratamento:

- As doentes com mBRCA apresentavam maior sensibilidade para a carboplatina, com maior taxa de resposta (ORR com carboplatina 68% versus 33% com docetaxel IC 6.3-63.1%  $p=0.03$ ) e maior intervalo livre de doença (6,8 *vs.* 3.1  $p=0.03$ )
- As doentes sem mBRCA que tinham deficiência recombinação homóloga ao fenómeno BRCAness ou com outro defeito que reduzia a repa-

ração do DNA, não tinha diferença nenhuma na taxa de resposta no tratamento inicial (ORR 31,4% vs. 35,6%  $p=0.44$ ) nem após crossover (ORR 22,8% vs. 25.6%  $p=0.73$ )

- No que respeita à classificação molecular, para os TNBC não basal o docetaxel era superior ao platino em termos de taxa de resposta (ORR:73,7% vs. 16,7%,  $p < 0.01$ ).<sup>6</sup>

O esquema capecitabina vs. eribulina após taxanos e antraciclina<sup>7</sup> em termos de sobrevivência global (OS) era ligeiramente superior no braço da eribulina, mas no grupo de TNBC o benefício com eribulina era francamente superior (14,4 vs. 9,4 meses).

O bevacizumab foi estudado neste contexto, tendo em conta que este tipo de tumores expressam EGFR, em vários ensaios clínicos (E2100, AVADO, RIBBON-1) onde foi associado ao paclitaxel semanal, ao docetaxel, à capecitabina com taxanos e antraciclina. Obteve-se benefício na progressão livre de doença (PFS) e na taxa resposta, sem diferença na OS, mas a custo de maior toxicidade.<sup>8</sup>

Nos cancros da mama triplo negativos associados a mBRCA existe um defeito na recombinação homóloga, sendo necessária a enzima PARP para a reparação do DNA. Se usamos inibidores da PARP (iPARP) não se consegue a reparação e a célula morre. Este foi o racional para realização de ensaios clínicos usando iPARP: olaparib, velaparib, nirapanib, talazoparib.<sup>9</sup>

O ensaio SPY 2 foi o estudo de *screening* em terapêutica neoadjuvante, associação de veliparib e carboplatina associada à terapêutica standard com taxanos e antraciclina em todos os subtipos de cancro da mama. Verificou-se TNBC veliparib + carboplatina foi superior ao controlo<sup>10</sup> o que permitiu avançar para outro estudo BROCADE3 no cancro da mama HER2 negativo com mBRCA veliparib associado a carboplatina e paclitaxel vs. paclitaxel e carboplatina. O estudo foi negativo pois apesar da melhor taxa de resposta, não ocorreram diferenças estatisticamente significativas na PFS ou na OS e ocorreu um aumento da toxicidade.

Destacamos outros estudos em doentes com cancro da mama metastizado tratadas anteriormente com taxanos e antraciclina, com mBRCA em que

as doentes foram randomizadas para iPARP *vs.* esquema à escolha do investigador:

No ensaio clínico OlympiAD,<sup>11</sup> em doentes com mBRCA, tratadas anteriormente com taxanos e antraciclinas, com menos de duas linhas de tratamento de QT para a doença metastizada, (se eram hormonossensíveis não teriam indicação para terapêutica endócrina) e não podiam ter progredido sobre platino. As doentes foram aleatorizadas para o olaparib *vs.* esquema a escolha do investigador. Nas doentes com mBRCA cerca de 50% eram TNBC. Os resultados demonstraram benefício para o grupo de olaparib na PFS (4,2 m *vs.* 7.0 m HR:0.58, 95%CI, 0.43 - 0.80 p=0.0009) A segunda progressão também foi melhor no braço de olaparib com controlo da doença a mais longo prazo (13.2 m *vs.* 9,3 m HR 0.57, 95%CI: 0.40 - 0.83, p=0.0033) embora sem impacto na OS (19.3 *vs.* 19,6; HR:0.90, 95%CI 0.63 - 1.29, p=0.5665).

Os iPARP podem ter um papel nas doentes mBRCA como alternativa à QT nos TNBC, tendo em conta que as toxicidades são menores que com a QT, podendo ser uma boa alternativa para estes doentes.

O ensaio EMBRACA<sup>12</sup> para doentes com mBRCA, HER2 negativos, doença avançada ou metastizada, após primeira linha de QT, foram aleatorizados para talazoparib *vs.* terapêutica a escolha do investigador. Ocorreu benefício da PFS 8,6 *vs.* 5,6 m HR:0.54 (95CI: 0.41-0.71, p=0.0001). No subgrupo TN com mBRCA o tratamento com talazoparib pode ser uma alternativa de tratamento.

Sabemos que nestes biomarcadores, a expressão de PD-1 e a presença de TILs são mais frequentes nos TNBC, e com eles foram desenvolvidos novos ensaios.

O estudo fase IB KEYNOTE-012, utiliza o pembrolizumab em doentes com TNBC com expressão PD-L1. Obteve uma taxa resposta a volta de 18,5%, e a resposta foi muito mais prolongada apesar de serem doentes politratados.<sup>13</sup>

O ensaio KEYNOTE-086 onde foi estudada a relação entre os níveis de TILs e a resposta ao pembrolizumab, tinha duas coortes. Uma coorte

que incluía todos os doentes e outra coorte com expressão de PD-L1. Na coorte com PD-L1 a taxa de resposta foi 23.1% *vs.* 4.7%. Os TILs avaliados no estroma têm uma correlação positiva com a expressão de PD-L1. Os níveis de TILs, LDH e a coorte foram preditivos independentes de resposta ao pembrolizumab. Consideramos que PD-L1 e TILs são biomarcadores que nos vão permitir, no futuro, classificar as doentes e poder oferecer-lhes um melhor tratamento.<sup>14</sup>

Outro ensaio clínico, o IMpassion 130 compara atezolizumab + nab-paclitaxel *vs.* nab-paclitaxel em doentes com TNBC metastizado em primeira linha. Foi avaliada a expressão de PD-L1 que foi em cerca de 41% das doentes. Os resultados mostraram aumento da PFS a favor do atezolizumab (7.5 meses *vs.* 5.0 meses nas doentes PD-L1+ e de 7.2 meses *vs.* 5.5 meses nas doentes com intuito de tratamento). Observou-se também um aumento da OS de 25.0 meses *vs.* 15,5 meses nas PD-L1+ e de 21.3 meses *vs.* 17.6 meses, com toxicidades controláveis e manuseáveis.<sup>15</sup>

O ASCENT-trial comparou o sacituzumab govitecan (Ac com droga conjugada) *vs.* esquema a escolha do investigador em doentes TNBC metastizado refratários ou que progrediram após duas linhas de QT para a doença metastizada (incluindo taxanos), apresentando resultados favoráveis a nível de taxas de resposta. Aguardam-se estudos fase III.<sup>16</sup>

Para o subtipo Luminal dentro dos tumores da mama triplo negativo foram realizados ensaios com antiandrogénios. Um ensaio com a bicalutamida apresentou uma taxa de benefício clínico de cerca de 21%<sup>17</sup>) e outro com a enzalutamida também apresentou benefício de 25%, ambos estudados num grupo muito reduzido de doentes.<sup>18</sup>

Há algum benefício com impacto das doentes pela boa tolerância e pouca Toxicidade. No futuro, poderá associar-se a outros biomarcadores.

Por último, a alteração da via PI3CA/AKT/PTEN encontra-se alterada em cerca de 30% destes doentes e encontram-se em estudo ensaios com ipatasertib e capivaserti que aguardamos possam vir a dar alguma orientação terapêutica para o futuro.

## Referências / Bibliografia

1. Pale t al. Maturitas 2009; Gluz et al. Nn Oncol 2009; Anders et al. Oncology 2008; Young et al. BMC Cancer 2009; Schneider et al. Clin Cancer res (2008)- FIGURA 4.
2. Lois JCO 2013, Luen Breast (2016).
3. Cerbelli B. Et al. PD-L1 Expression in TNBC: A Predictive Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy? Hindawi Research article (vol 2017).
4. Katarzyna P et al. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. Med Oncol.;30(1):388 (2013 Mar).
5. Vijayakrishna KG et al Practical Appropach to TN Breast câncer. J Clin Oncol, vol13, Issue5:301-305 (may 2017).
6. Tutt et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) SABCS. Abstract S3-01 (2014).
7. Kaufmann et al Highlights in Metastatic Breast Cancer From the 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2012 Abstract S6-6) Clinical Advances in Hematology and oncology, vol11.Issue3, suppl 4 (2013, march).
8. Miller et al Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast câncer. N Engl J.Med 2007;357(26):2666-2276. Miles et al. J Clin Oncol may 2008;26(suppl20); Robert E et al Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metástasis J Clin Oncol;27(155) (2009).
9. Igelhart et al Synthetic Lethality — A New Direction in Cancer-Drug Development. NEJM;361:189-191 (Jul 2009).
10. Rugo et al. I-Spy-2 clinical trial. SABCS S, S5-02 (2013)
11. Robson et al Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med377;523-533 (2017).
12. Litton J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. EMBRACA. SABC 2017, N Engl J Med ; 379:753-763 (aug23,2018).
13. Nanda R et al A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast câncer. SABCS abstract S1-09 (2014).
14. Adams S et al Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. Ann Oncol.;30(3):397-404 (2019 Mar 1).
15. SchmidP et al IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presidential Symposium 1 ESMO (2018).
16. Tagawa et al ASCENT-Study of Sacituzumab Govitecan in Refractory/Relapsed Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT) NEJM; 380(8):741-751 (2019, feb21)
17. Gucaip et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR-metastatic breast cancer ASCO. JCO 2012 vol30 Issue 15 (suppl) (2012)
18. Tiffany el at Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. JCO;36:9,884-890 (2018)

# 11

---

## TERAPÊUTICAS DIRIGIDAS AO OSSO

*Patrícia Miguel Semedo - Luís Costa*

### **Introdução**

A prevalência de metástases ósseas é de cerca de 70% no cancro da mama (CM), devido à alta frequência de envolvimento esquelético e à longa sobrevivência. Apesar das metástases mais frequentes serem as osteolíticas, ambos os componentes de lise e esclerose óssea podem coexistir, resultando em lesões mistas, também frequentes neste tipo de cancro.

Antes da introdução de tratamentos direcionados aos ossos, num ano de seguimento, 49% dos doentes tiveram fraturas, 33% necessitaram de radioterapia, 12% desenvolveram hipercalcémia, 10% foram submetidos a cirurgia e 4% tiveram compressão medular.

A sobrevivência mediana descrita, após o diagnóstico de metástases ósseas, é de 3 a 5 anos nas doentes com cancro da mama.<sup>1</sup>

## Terapêutica durante o tratamento adjuvante

As terapêuticas adjuvantes no CM levam a perda da densidade mineral óssea (DMO), seja pelo uso de hormonoterapia, supressão ovárica, falência ovárica após quimioterapia, seja pelo uso de corticoides como terapêutica de suporte. Para combater esta perda, podem ser adotadas medidas não farmacológicas (exercício físico, reforço na dieta de cálcio e vitamina D, suspensão de hábitos tabágicos e alcoólicos) em doentes com risco acrescido de perda de DMO devido a tratamento ou farmacológicas (suplementação com cálcio e vitamina D e AMRO) nos seguintes casos:

- a) densidade mineral óssea avaliada por osteodensitometria, como T-score  $\leq -2,0$ ;
- b) risco de fratura aos 10 anos (avaliado pelo score Fracture Risk Assessment Tool [FRAXR]) do colo do fémur  $\geq 3\%$  ou fraturas osteoporóticas major  $\geq 20\%$ ;
- c) associação de dois dos seguintes critérios: idade  $> 65$  anos, T-score  $< -1,5$ , tabagismo, IMC  $< 24$ , história familiar de fratura do colo do fémur, fratura patológica após os 50 anos e tratamento com corticoides por  $> 6$  meses.

As terapêuticas farmacológicas devem ser reavaliadas aos 3-5 anos ou assim que o fármaco seja suspenso. Os tratamentos recomendados são:

- Ácido zoledrónico (AZ) 4 mg EV a cada seis meses.
- Denosumab 60 mg SC a cada seis meses.
- Ibandronato 150 mg PO mensal.
- Alendronato 70 mg ou risendronato 35 mg PO semanal.

Após avaliação da DMO basal, está recomendada a realização de densitometria óssea a cada dois anos.<sup>2</sup>

## Fisiopatologia

As células do cancro da mama que têm uma grande capacidade para metastização óssea demonstraram expressar um conjunto de genes que codificam fatores osteolíticos (IL-11), fatores angiogénicos (fator de crescimento do tecido conjuntivo, CTGF), CXCR4 e fatores invasivos (MMP1), que fazem parte da cascata de metastização. A IL-11 estimula a destruição óssea osteoclástica, o CTGF estimula a angiogénese, o CXCR4 liga-se ao CXCL12, que é expresso no microambiente ósseo e, por fim, o MMP1 que promove a invasão de células que é estimulado pela via de sinalização RANK / RANKL. Esta sinalização cliva as moléculas de colágeno na matriz extracelular do osso para preparar a superfície óssea endosteal para reabsorção óssea osteoclástica para iniciar o ciclo de destruição óssea.

Os efeitos sistémicos de mudanças fisiológicas, tratamentos e, potencialmente, o próprio cancro também pode promover crescimento no osso do CM. Por exemplo, a ativação do sistema nervoso simpático, como observado na ansiedade e depressão, promovem a localização do CM nos ossos ao induzir a expressão de RANKL nos osteoblastos da medula óssea.

## Diagnóstico

O *standard of care* para diagnóstico de metastização óssea inclui radiografia simples, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RMN) ou cintigrafia óssea. De notar que as alterações identificadas em cintigrafia óssea carecem de correlação radiográfica.<sup>2</sup>

Os biomarcadores mais estudados são o telopéptido N-terminal do colágeno tipo I urinário (NTX) e a fosfatase alcalina (FA). Estes biomarcadores refletem a taxa de reabsorção e de formação do osso. Portanto, estes biomarcadores ósseos, não fornecem informações sobre lesões ósseas individuais. Por exemplo, a FA aumentada pode suportar o diagnóstico de metastização óssea, mas a sua sensibilidade e especificidade são baixas e, portanto, os biomarcadores não são usados para diagnóstico. De notar, contudo, que podem providenciar informação importante sobre prognóstico e probabilidade de desenvolvimento de eventos esqueléticos (EE).

## Agentes modificadores da remodelação óssea

Os agentes modificadores da remodelação óssea (AMRO) como os bisfosfonatos (BF) e o denosumab, melhoram a estrutura óssea e reduzem a morbidade associada aos efeitos ósseos.<sup>1</sup> Estes têm demonstrado diminuir a incidência de eventos esqueléticos, benefício que tem sido evidente independentemente da evolução das terapêuticas dirigidas ao cancro da mama. São também eficazes a diminuir a progressão da dor óssea.

Os AMRO devem ser iniciados logo após a documentação de metastização óssea, mesmo em doentes assintomáticos. Os doentes com metástases extraósseas e tempo até início de AMRO superior ou igual a seis meses, após deteção de metástases ósseas, têm risco aumentado de eventos esqueléticos (EE). Também na doença luminal B, história de RT paliativa, tratamento prévio com AMRO nos últimos dois anos e hipercalcemia, antes da introdução de AMRO, são fatores de risco para primeiro EE e maior frequência de EE.

### Bifosfonatos

O uso de BF mudou a história natural da doença óssea metastática. Os BF são análogos sintéticos do pirofosfato que inibem a função dos osteoclastos.

Existem duas classes de BF: os não nitrogenados (clodronato, etidronato e tiludronato) e os nitrogenados (pamidronato, ibandronato, ácido zoledrónico (AZ), risendronato e alendronato).

Os BF não nitrogenados levam à acumulação intracelular de substâncias citotóxicas não hidrolisáveis análogos de ATP o que prejudica a atividade osteoclástica e leva à sua apoptose, já os BF nitrogenados prejudicam a via do mevalonato, interrompendo a prenilação proteica.

### Denosumab

O denosumab é um anticorpo monoclonal sintético totalmente humano com afinidade para o *receptor activator of nuclear  $\kappa$  b ligand* (RANKL).

Quando se liga ao RANKL, bloqueia a interação entre o RANKL e o RANK (receptor localizado na superfície do osteoclasto) prevenindo a formação de osteoclastos, inibindo totalmente a sua atividade.

## Posologia e modo de administração

Os ensaios com AMRO estabeleceram as seguintes posologias:

- AZ 4 mg EV (em pelo menos 15 minutos) a cada 3-4 semanas;
  - Após um ano, a administração pode passar a cada 12 semanas (ZOOM3 e OPTIMIZE-24).
- Denosumab 120 mg SC a cada 4 semanas;
- Pamidronato 90 mg EV (em pelo menos 2 horas) a cada 3-4 semanas;
- Ibandronato 50 mg PO por dia.

A frequência de administração de AZ pode ser reduzida nos períodos em que há evidência de resposta. Pelo contrário, ainda não há dados que sustentem a mesma abordagem para o denosumab (pelo que se deve manter sempre a administração mensal). Os BF têm uma duração de ação prolongada ao contrário do denosumab que tem uma semivida curta, pelo que a sua interrupção pode levar a efeito rebound com aumento das fraturas ósseas. Deste modo, terminar um curso de denosumab com uma infusão de um BF é o recomendado para evitar este efeito.

Face a duração do tratamento, não existe fundamento claro para a suspensão terapêutica após determinado tempo de tratamento. As normas de orientação clínica da ESMO e ASCO sugerem a manutenção até declínio substancial do estado geral do doente ou mesmo indefinidamente.<sup>5,6</sup>

## Evidência

Um estudo do grupo *Austrian Breast and Colorectal Cancer* demonstrou aumento do tempo de sobrevivência livre progressão (SLP) com a adição de AZ durante 6 meses à terapêutica endócrina adjuvante que incluía supressão ovárica nas doentes pré-menopausa com CM com receptores de estrogénio (RE) positivos.<sup>5</sup>

Contudo, o estudo AZURE não demonstrou benefício na SLP, exceto na análise de subgrupos em que foi identificado um potencial benefício nas doentes pós-menopausa com baixos níveis de estrogénio com BF adjuvante.<sup>7</sup>

Numa meta-análise com 18.766 doentes com CM os BF adjuvantes demonstraram ser benéficos em doentes pós-menopausa (redução da metastização óssea e redução da mortalidade por CM).<sup>8</sup>

Noutro RCT, que incluiu mulheres pré e pós menopausicas, a adição de denosumab à terapêutica adjuvante *standard* não demonstrou efeito na SLP, sobrevivência global (SG) nem na sobrevivência livre de metástases ósseas.<sup>9</sup>

Um ensaio que comparou AZ com clodronato ou ibandronato, não demonstrou diferenças nos *outcomes* clínicos.<sup>5</sup>

Tanto os BF como o denosumab são eficazes na redução de EE. A evidência existente está sumarizada na tabela 1.

Tratamento	Eventos esqueléticos (%)	Tempo médio até primeiro efeito esquelético (dias)	Outros <i>endpoints</i>
Clodronato vs. placebo (10)	NA	NA	TME: 219 vs. 305
Pamidronato vs. placebo (11)	43 vs. 56	399 vs. 213	Melhoria qualidade de vida e dor
Pamidronato vs. placebo (12)	56 vs. 67	317 vs. 210	Melhoria qualidade de vida e dor
AZ vs. placebo (13)	30 vs. 50	NAV vs. 364	Melhoria da dor
AZ vs. pamidronato (14)	43 vs. 45	310 vs. 174	ERO: redução de risco de 20%
Oral ibandronato vs. placebo (15)	NA	632 vs. 454	SMPR: 0,99 vs. 1,15
Ibandronato EV vs. placebo (16)	51 vs. 62	354 vs. 232	SMPR: 1,19 vs. 1,48
Denosumab vs. AZ (17)	NA	NAV vs. 804	ERO: redução de risco de 23%

**Legenda:** NA – não avaliado, TME - taxa de morbilidade esquelética, ERO - eventos relacionados com o osso, SMPR - skeletal morbidity period rate.

**Tabela 1:** Estudos comparativos no aparecimento de eventos esqueléticos.1

A ESMO e ASCO recomendam a utilização indistinta de BP ou denosumab no tratamento da doença óssea metastática no CM, uma vez que todos os AMRO atrasam as complicações, aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida, embora a ESMO reconheça que o denosumab é mais eficaz que o AZ na prevenção da morbidade esquelética dos tumores sólidos.<sup>2,5,6</sup>

A questão econômica (custos e reembolsos) dos fármacos pode influenciar a escolha do tratamento, uma vez que o denosumab é mais dispendioso do que o AZ. Por outro lado, o denosumab é administrado por via subcutânea e a generalidade do BF por via EV, podendo por isso o denosumab ser mais atrativo. A opção deve ter em conta as comorbilidades, fatores de risco para complicações e preferências do doente.<sup>2</sup>

## Efeitos adversos da terapêutica

Os efeitos adversos são, normalmente, preveníveis e pouco graves. Os bisfosfonatos endovenosos (EV) podem afetar a função renal e doses progressivamente menores podem ser necessárias, sendo contraindicados quando a *clearance* de creatina é <30mL/min.

Taxa de filtração (mL/min)	Posologia recomendada (mg)
> 60	4
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3
< 30	Não recomendado

**Tabela 2:** Ajuste posológico do ácido zoledrónico à função renal

A hipocalcémia é mais frequente com o uso do denosumab, o que reforça a importância da suplementação com cálcio e vitamina D.<sup>1</sup>

Todos os doentes sob tratamento com AMRO devem ter avaliação basal da calcemia e vitamina D e realizar correção de níveis baixos. A suplementação diária com cálcio (1000 mg, incluindo dieta e suplementação) e vitamina D (800-1200 UI) é indicada, exceto em doentes com hipercalcémia

e litíase renal. Recomenda-se monitorização periódica da calcémia, bem como da magnesiémia e da fosfatémia. Em doentes sintomáticos e naqueles com insuficiência renal é necessária monitorização mais frequente.<sup>2</sup>

A osteonecrose da mandíbula é outro potencial efeito adverso, sendo que o risco aumenta com a duração do tratamento (aumento de cerca de 1%, por cada ano), sendo primordial uma avaliação estomatológica completa com realização de tratamentos profiláticos, monitorização do estado da higiene dentária durante o tratamento e evicção de procedimentos dentários invasivos (de notar, se um procedimento invasivo for essencial o AMRO deve ser suspenso por pelo menos 8-12 semanas, se possível, e reiniciado após completa cicatrização da mucosa. Procedimentos menos invasivos, como a limpeza dentaria, a reparação de caries ou a colocação de coroas, podem ser realizados).<sup>2</sup>

	Comuns	Pouco comuns	Raros
Bisfosfonatos orais: Clodronato e ibandronato	Hipocalcémia assintomática, diarreia, dor abdominal, náusea e dispepsia, vômitos, obstipação e esofagite	Irite, gastrite, disfagia, duodenite, úlcera esofágica e osteonecrose da mandíbula.	Hipocalcémia sintomática, aumento dos níveis de PTH, fraturas femorais atípicas e estenose esofágica
Bisfosfonatos EV: zoledronato, pamidronato e ibandronato	Síndrome influenza-like, cefaleia, dor óssea, mialgia, aumento da creatinina, hipocalcémia sintomática, hipofosfatémia, hipomagnesiémia, aumento dos níveis de PTH, osteonecrose da mandíbula, conjuntivite, diarreia, dor abdominal, náuseas, dispepsia e vômitos	uveíte, cataratas, fibrilação atrial, rash e prurido	Fraturas femorais atípicas, glomeruloesclerose segmentar e focal e síndrome nefrótico.
Denosumab	Rash, hipocalcémia sintomática, osteonecrose da mandíbula, aumento dos níveis de PTH, infecção dos aparelhos urinário e respiratório	Eczema e cataratas	Fraturas femorais atípicas

**Legenda:** Efeitos adversos comuns (em >1% dos doentes), pouco comuns (0.1-1%) e raros (<0.1%).

**Tabela 3:** Efeitos adversos dos AMRO

## **Radioterapia externa convencional**

O efeito principal é a diminuição da dor, mas também pode induzir a consolidação óssea e melhorar a integridade da superfície óssea tratada. Até 80% dos doentes reporta uma diminuição da dor, com um alívio da mesma a ocorrer nos primeiros 10 dias em 40% dos doentes.

Uma única fração de 8 Gy provou ser igualmente eficaz quanto a radioterapia multifracionada no alívio da dor de metástases ósseas não complicada por fratura ou compressão de nervo.<sup>18</sup>

Para os doentes que recebam radioterapia na região dorso-lombar, zona pélvica ou crânio, os antieméticos profiláticos estão recomendados porque podem apresentar sintomas transitórios irritação do esôfago e de outras mucosas na área irradiada.<sup>1</sup>

Aproximadamente 40% dos pacientes vão ter um *flare* (um breve aumento da intensidade da dor antes do alívio subsequente), que pode ser controlado com a administração profilática de dexametasona.<sup>1</sup>

A radioterapia também deve ser utilizada em doentes com fraturas iminentes que não sejam candidatos cirúrgicos.

## **Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT)**

A SBRT é uma outra opção segura e eficaz, com resultados potencialmente melhores do que a radioterapia externa convencional.

A SBRT demonstrou ser eficaz nos doentes com metástases espinhais que não requeriam cirurgia, com 80% dos doentes a alcançar controlo local do tumor e alívio da dor.

Apesar de SBRT proporcionar um alívio mais rápido da dor e das taxas de controlo a longo prazo serem superiores, não há diferenças na qualidade de vida, fadiga ou sofrimento emocional entre as duas abordagens de tratamento.<sup>19</sup>

## **Cirurgia**

O objetivo da intervenção cirúrgica nas lesões ósseas é manter a mobilidade dos doentes, impedir fraturas ou estabilizar fraturas patológicas.

## **Novas Terapêuticas**

No ensaio clínico randomizado (RCT) BOLERO II onde se comparou everolimus (antagonista mTOR) com exemestano *vs.* exemestano, foi demonstrado um aumento na SLP (12.9 *vs.* 5.3 meses) 5.3meses).<sup>20</sup>

Por outro lado, num RCT com odanacatib (inibidor da catepsina k), foi demonstrado que este reduzia os níveis de marcadores de reabsorção óssea circulante nas doentes com metástases ósseas de CM, o que pode ter implicações na prática clínica.<sup>21</sup>

## **Efeitos esqueléticos**

### **1. Fratura patológica**

### **2. Hipercalcémia maligna**

### **3. Dor óssea**

Os AMRO são eficazes no controlo da dor óssea associada à metastização mas devem ser utilizados em associação com terapêuticas adjuvantes (analgesia, radioterapia, cirurgia e/ou quimioterapia).<sup>6</sup>

### **4. Síndrome de compressão medular**

A compressão medular é uma emergência médica. Quando no exame neurológico há suspeita de mielopatia deve ser administrada dexametasona e realizar RMN. Se a RMN revelar metástases epidurais, deve ser efetuada cirurgia seguida de radioterapia ou apenas radioterapia, caso revele metástases ósseas (e ausência de metástases epidurais) deve ser administrada terapêutica sintomática e/ou radioterapia.

## **Conclusão**

A metastização óssea é muito frequente no CM.

A gestão do doente requiere uma equipa multidisciplinar que inclui oncologista médico, radio-oncologista, ortopedista e/ou neurocirurgia, imagiologistas, especialistas em medicina nuclear e em medicina paliativa.

Como opções terapêuticas, para além dos AMRO, existem radioterapia, SBRT e cirurgia.

## Referências / Bibliografia

1. Coleman RE, Croucher PI, Costa L. Bone metastases. *Nat Rev.* (2020).
2. Cardoso F, et al. Cancro da mama. 100 perguntas chave - Cancro da Mama. (2017).
3. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer ( ZOOM ): a phase 3 , open-label , randomised , non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 14(7):663–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70174-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70174-8).
4. Hortobagyi GN, Poznak C Van, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhlil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. 77030:1–7. (2017).
5. Coleman R, Hadji P, Body J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines y. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;xxx(xxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.19>.
6. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: An American Society of Clinical oncology-cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol.* 35(35):3978–86. (2017).
7. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer : final efficacy analysis of the AZURE ( BIG 01 / 04 ) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 15(9):997–1006. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70302-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70302-X).
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer : meta-analyses of individual patient data from randomised. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
9. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer ( D-CARE ): an international , multicentre, randomised , controlled , phase 3 trial. 2045(19):1–13. (2019).
10. Paterson BAHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-Blind Controlled Trial of Oral Clodronate in Patients With Bone Metastases From Breast Cancer. 11(1):59–65. (2019).
11. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Reitsma D. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases. *new Engl J of Med.* 1785–91. (1996).
12. Theriault BRL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glu S, Stewart JF, et al. Pamidronate Reduces Skeletal Morbidity in Women With Advanced Breast Cancer and Lytic Bone Lesions: A Randomized, Placebo - Controlled Trial. 17(3):846–54. (2019).
13. Kohno N, Aogi K, Minami H, Takashima S. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin.* 23(15). (2020).

14. Rosen L, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Mackey J, Apffelstaedt J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. (310). (2003).
15. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease : results from two randomised , placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 1133–7. (2004).
16. Body J, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Original article Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*. 1399–405. (2003).
17. Stopeck AT, Lipton A, Body J, Steger GG, Tonkin K, Boer RH De, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer : A Randomized , Double- Blind Study. *J Clin Oncol*. 28(35). (2014).
18. Mcdonald R, Ding K, Brundage M, Meyer RM, Nabid A, Chabot P, et al. Effect of Radiotherapy on Painful Bone Metastases A Secondary Analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23. 5–11. (2017).
19. Sprave T, Verma V, Rief H. Quality of Life Following Stereotactic Body Radiotherapy Versus Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Vertebral Metastases: Secondary Analysis of an Exploratory Phase II Randomized Trial. 4968:4961–8. (2018).
20. Beaver J, Park B. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. 8(6):651–7. (2012).
21. Jensen AB, Wynne C, Ramirez G, He W, Song Y, Berd Y, et al. The Cathepsin K Inhibitor Odanacatib Suppresses Bone Resorption in Women With Breast Cancer and Established Bone Metastases : Results of a 4-Week , Double-Blind , Randomized, Controlled Trial. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 10(6):452–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2010.n.059> (2010).



# 12

---

## DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA NO CARCINOMA DA MAMA

*Hugo Nunes - Margarida Brito*

### **Introdução**

O conceito de cancro oligometastático está associado a alguma indefinição.<sup>1,4</sup> Tem sido considerado por alguns autores<sup>1,2</sup> uma entidade biológica transitória entre a doença localizada e a metastática, na qual a disseminação tumoral é ainda limitada a apenas um ou dois órgãos, e em que as metástases presentes são em número reduzido e têm previsivelmente uma velocidade de crescimento lenta.

A ideia por trás de tratar a doença oligometastática, é que através do controlo local do tumor primário (se este estiver presente) e da metástase ou de um número limitado de metástases é possível obter, em determinados doentes, remissões completas prolongadas ou mesmo cura<sup>5,7</sup>. A aborda-

gem destes doentes deve ser multimodal<sup>3,4</sup> e incluir terapêuticas locais como a cirurgia, radioterapia (RT), e dentro desta, mais recentemente, a RT estereotáxica, que possibilita tratar uma ou mais lesões em vários órgãos, incluindo algumas não abordáveis cirurgicamente.

Há um subgrupo de doentes que se apresenta com doença oligometastática ao diagnóstico, outros com doença oligometastática na recaída após tratamento loco-regional e sistémico curativo, e ainda outro subgrupo com doença oligometastática residual após tratamento sistémico. Desconhece-se qual a melhor abordagem para cada situação. Estes subgrupos são provavelmente entidades distintas, com prognósticos diferentes, que necessitam de abordagens individualizadas.

Alguns autores estimam que a incidência de doença oligometastática corresponda a cerca 1-10% dos novos casos de cancro da mama (CM) avançado.<sup>4</sup> Em séries publicadas de doentes com cancro da mama avançado, 50% apresentam apenas 1-2 metástases, e 75% apresentavam-se com 4 ou menos metástases.<sup>8</sup> Assim, no CM parece ser exequível, em doentes selecionados, uma estratégia terapêutica dirigida a oligometástases.

É crucial reconhecer os doentes com doença oligometastática, que vão realmente beneficiar com uma intervenção local, de forma também a evitar utilizar estratégias mais agressivas em doentes que não necessitam. Estão, no entanto, por definir os métodos de imagem e funcionais adequados a este contexto, bem como por identificar possíveis assinaturas genómicas ou biomarcadores que possam distinguir estes doentes.

Nesta revisão, pretende-se discutir qual a melhor abordagem do CM de acordo com o local de oligometastização. Visto neste contexto não existir consenso, os autores emitem algumas linhas de orientação à luz da evidência clínica disponível.

## **Oligometastização pulmonar**

O CM com metástases pulmonares é classicamente considerado uma doença sistémica sem indicação para procedimentos cirúrgicos, apenas

com indicação para estratégias paliativas. No entanto, em alguns subgrupos selecionados de doentes submetidos a metastasectomia pulmonar, parece existir uma vantagem de sobrevida, com sobrevivência globais (SG) descritas na ordem dos 38% aos 5 anos, 22% aos 10 anos, 20% aos 15 anos.<sup>9</sup>

Os estudos de cirurgia de metástases pulmonares em CM avançado são na sua maioria coortes já antigos retrospectivos de doentes altamente selecionados.<sup>9,14</sup> Não existem estudos randomizados disponíveis. A interpretação destes estudos deve ser por isso prudente, principalmente perante as novas terapêuticas sistémicas disponíveis para o cancro da mama HER 2 ou com recetores hormonais positivos.

Na verdade, a ressecção de nódulos pulmonares suspeitos (principalmente se solitários) é muitas vezes indicada em doentes com CM, nos casos em que a biópsia não é exequível ou inconclusiva, para diagnóstico diferencial entre metástase pulmonar, primário do pulmão (que pode ocorrer em 12 a 48%) ou doença benigna (até 18% dos casos).<sup>10</sup> A cirurgia de metástases pulmonares deve ser feita em centros com experiência, e pode ser efetuada via aberta por toracotomia ou através de cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA). As complicações pós-operatórias descritas variam entre os 5,8% a 23,8%<sup>11</sup> sendo as mais comuns a atelectasia, o hemotórax e o pneumotórax. A taxa de mortalidade reportada é de 0 a 3%<sup>11</sup>, e no global a cirurgia de metástases pulmonares é considerada uma intervenção segura.

Outra opção é a RT estereotáxica, principalmente em doentes com comorbilidades ou em situações que a cirurgia não é tecnicamente exequível. Não existem ainda casuísticas robustas neste contexto específico, mas extrapolando o benefício de coortes mistos retrospectivos de doentes com oligometástases de CM<sup>8</sup> os resultados são encorajadores.

Os fatores prognósticos favoráveis mais reportados nas doentes com CM submetidas a ressecção de metástases pulmonares são um intervalo livre de doença  $\geq 3$  anos,<sup>9,10,12,13,15</sup> a metástase pulmonar ser única,<sup>12,14,15</sup> a ressecção pulmonar ser completa (R0),<sup>9,13,15</sup> e o CM ter recetores hormonais positivos.<sup>11,14,15</sup> (ver Tabela 1) No estudo de *Welter et al*<sup>11</sup> os doentes com CM com

**Tabela 1:** Análise dos fatores prognósticos para sobrevida após metastasectomia pulmonar em doentes com cancro da mama

	Friedel et al 2002 [9]	Planchard et al 2004 [10]	Welter et al 2008 [11]	Chen et al 2009 [12]	Kyler et al 2012 [13]	Meiramakis et al 2013 [14]	Fan et al 2015 [15] *
Idade	-	-	n.s.	-	n.s.	n.s.	n.s.
Intervalo livre de doença	s. (3 anos)	s. (3 anos)	n.s. (3 anos)	s. (3 anos)	s. (3 anos)	n.s. (2 anos)	s. (3 anos)
Resseção R0 metástase pulmão	s.	-	n.s.	-	s.	s.	s.
Número de metástases pulmonares	n.s.	n.s.	n.s.	s.	n.s.	s.	s.
Recetores hormonais		n.s.	s.		n.s.	s.	s.
HER 2	-	-	s.	-	-	n.s.	-

**Legenda:** n.s: estatisticamente não significativo; s: estatisticamente significativo; -: não foi testado para significância ou não referido no estudo; (\* Revisão sistemática/Meta-análise)

**Tabela 2:** Grupos Prognóstico de *Pastorini* e *International Registry of Lung Metastases*

Grupo	Caraterísticas Clínicas	SG 5 anos	SG 10 anos	SG 15 anos
I	Resseção completa (R0) E Intervalo livre de doença $\geq$ 3 anos E metástase pulmonar solitária	50%	26%	26%
II	Resseção completa (R0) E Intervalo livre de doença < 3 anos OU metástases pulmonares múltiplas	35%	21%	18%
III	Resseção completa (R0) E Intervalo livre de doença < 3 anos E metástases pulmonares múltiplas	13%	13%	-
IV	Resseção incompleta	18%	-	-

recetores hormonais positivos obtiveram SG aos 5 anos de 76 % *versus* 12,1% daqueles com recetores hormonais negativos ( $p=0,002$ ). A mesma magnitude de benefício foi observada para os doentes HER 2 positivo ( $P=0,037$ ). A idade não foi nos estudos disponíveis fator prognóstico.

O *International Registry of Lung Metastases* juntamente com *Pastorini* definiram 4 grupos prognósticos (I,II, III, IV)<sup>9</sup> de acordo com as caracterís-

tics clínicas dos doentes (ver Tabela 2). As diferenças entre o grupo I e II comparados com os grupos III e IV são estatisticamente significativas ( $\log$ -rank  $p < 0:001$ ).

## Recomendação

O nível de evidência para um tratamento com intuito curativo de metástases pulmonares é baixo, mas não exclui a possibilidade de que alguns doentes possam efetivamente beneficiar de metastasectomia ou RT estereotáxica. Estas devem ser, quanto a nós, sempre precedidas ou seguidas de tratamento oncológico sistémico adequado. As melhores candidatas parecem ser doentes com tumores que expressam recetores hormonais, que cursam com períodos livres de doenças longos, com um número de metástases pulmonares limitado (únicas preferencialmente) e em que é possível a ressecabilidade completa da doença metastática. As co-morbididades e *performance status* da doente também devem obviamente pesar na decisão clínica de operar.

## Oligometastização óssea

A metastização óssea exclusiva ocorre em 17-37% das recaídas em CM,<sup>16</sup> e parece constituir uma subpopulação especial com sobrevidas superiores aos doentes que adicionalmente também apresentam envolvimento visceral.<sup>17,18</sup> Os tumores que tendem mais frequentemente a metastizar para o osso têm recetores hormonais positivos e são histologicamente bem a moderadamente diferenciados, por isso expectavelmente com curso mais indolente.<sup>19</sup> Neste subgrupo, para além intervalos de tempo até à recaída longos, a metastização óssea única parece ser fator de melhor prognóstico.<sup>20</sup> O local mais frequente de metastização única é o esterno (34%).<sup>20</sup> O prognóstico dos doentes com metastização esternal tem sido descrito como mais favorável por esta ser causada não por disseminação hematogénica ou linfática, mas por invasão local do tumor primário.<sup>21</sup> O controlo local das metástases ósseas tem sido reconhecido como importante, e em doentes selecionados a terapêutica local tem sido ocasionalmente considerada (embora com evidência limitada) com intenção de prolongar sobrevida.<sup>22</sup>

A RT é a principal arma terapêutica local na metastização óssea. Classicamente, o papel da RT externa neste contexto tem sido o controlo das queixas álgicas, mas com o surgimento da RT estereotáxica as indicações têm vindo a tornar-se mais abrangentes. Na série retrospectiva de 48 doentes de *Milano et al*<sup>8</sup> publicada em 2018, as 12 doentes com oligometastização apenas óssea tratadas com RT estereotáxica tiveram sobrevivências longas aos 5 e aos 10 anos (de 83% e 75% respetivamente). A cirurgia ortopédica, principalmente no caso da metástase óssea se acompanhar de fratura, também é uma opção. Em 2012, a avaliação de *Wegener et al*<sup>23</sup> de 115 doentes com metástases ósseas de cancro da mama tratadas cirurgicamente mostrou que o factor com maior influência no prognóstico era o grau de disseminação da doença. No caso das metástases ósseas vertebrais, existem atualmente abordagens cirúrgicas minimamente invasivas como a vertebroplastia percutânea, que constituem um tratamento válido para fraturas causadas por invasão tumoral. Esta técnica atua no alívio imediato da dor, e previne complicações da metastatização óssea, mas não tem ainda dados de sobrevida.

Não há consenso quanto a administração de bisfosfonatos nestes casos de oligometastização óssea tratada localmente, mas no advento da utilização de bisfosfonatos “adjuvantes” a mesma poderá ser aceitável para eventual prevenção da progressão da doença e da osteoporose (se doente sob inibidores da aromatase).

## Recomendação

Os dados neste contexto são limitados, mas doentes com CM com curso clínico indolente e que têm oligometastização óssea isolada (dentro desta principalmente a esternal) podem eventualmente beneficiar da realização de tratamento de RT convencional ou RT estereotáxica para aumento de sobrevida. A cirurgia também deve ser considerada, especialmente no caso da metástase óssea se acompanhar de fratura.

## Oligometastização hepática

O fígado é o terceiro local mais frequente de metastização de CM,<sup>24</sup> a seguir ao osso e ao pulmão<sup>25</sup>. A grande maioria dos doentes com CM

avanzado apresentam doença disseminada, envolvendo múltiplas localizações.<sup>26</sup> Aproximadamente 5 a 15% têm doença hepática isolada ou oligometastática ao diagnóstico, com 12 a 15% a desenvolverem metástases hepáticas de CM durante o curso do tratamento ou nos anos de *follow up*.<sup>26,27</sup>

## Cirurgia

A metastização hepática tem sido abordada com quimioterapia, hormonoterapia ou anticorpos monoclonais, com sobrevivências globais reportadas que vão dos 24 aos 33 meses.<sup>26,29</sup> A incidência de remissão completa da doença hepática após tratamento sistémico com quimioterapia é rara. Assim, a discussão acerca de estratégias de abordagem mais agressivas, incluindo a resseção cirúrgica, tem sido sugerida em doentes selecionados, com doença isolada ou oligometastática, como forma de prolongar a sobrevivência.<sup>30</sup> Com os avanços no tratamento sistémico e terapêuticas locais hepáticas, pode existir um subgrupo de doentes abordável com cirurgia.<sup>31</sup> Estes avanços juntam-se aos da área da anestesia peri-operatória e aos aperfeiçoamentos da técnica cirúrgica, que tornaram a resseção hepática mais segura, com taxas de mortalidade <5%, em centros de alto volume.<sup>32,34</sup> Com as estratégias recentes de metastasectomia hepática no cancro colo-retal (CCR), apesar da existência de metástases extra-hepáticas, a sobrevivência aos 5 anos de doentes submetidos a metastasectomia hepática aumentou de <20% para 40-58%.<sup>32,35</sup> Estes dados levantam a questão sobre a existência de um benefício de sobrevivência na resseção de metástases hepáticas de outros tumores.<sup>36</sup> Vários estudos têm enfatizado que as terapêuticas sistémicas modernas para o tumor primário e metástases de CM têm atingido níveis comparáveis aos do CCR, em termos de resposta clínica e patológica, não havendo argumento para pensar que as metástases extra-hepáticas possam impedir a sobrevivência prolongada neste contexto.<sup>37,39</sup>

A metastasectomia hepática por CM mostrou a maior taxa de aumento de todas as localizações metastáticas.<sup>40</sup> Esta ainda permanece uma estratégia pouco utilizada,<sup>41</sup> devido ao facto de esta doença ser em geral considerada sistémica, com apenas uma pequena proporção de doentes (1-8%) a

apresentar-se com doença hepática exclusiva e relativamente baixa incidência de metástases ressecáveis.<sup>42,43</sup> Além disso, os dados sobre a seleção de doentes com metástases hepáticas de CM que podem potencialmente beneficiar de ressecção hepática são inexistentes, já que a maioria provém de séries unicêntricas, estudos retrospectivos monobraço, com doentes altamente selecionados, e de grupos heterogêneos, tornando o seu papel controverso.

## **Doença hepática exclusiva**

Uma revisão sistemática publicada em 2017 incluiu 25 estudos, com o objetivo de estudar o sucesso da abordagem cirúrgica de metástases hepáticas de CM, assim como de metástases extra-hepáticas.<sup>44</sup>

Doze estudos incluíram 280 doentes com doença hepática exclusiva, para a qual foi realizada ressecção cirúrgica, entre 1989 a 2013. A mediana de idades reportada foi de 49 a 55 anos. Apenas 2 estudos reportaram o subtipo intrínseco do tumor primário, e apenas 3 reportaram o status dos recetores hormonais (RH). Ressecções hepáticas major foram reportadas em 47 (16.7%) doentes, com a maioria dos estudos a não especificar o tipo de ressecção. Cinco estudos mencionaram a utilização de quimioterapia pré-operatória, que aconteceu em 70-100% das séries, utilizando esquemas diferentes. Oito estudos reportaram sobrevivência global mediana de 29.5 a 116 meses; as sobrevivências a 3 e 5 anos nestes 8 estudos mediam entre 54-85% e 25-78%, respetivamente. Sete estudos reportaram taxa de morbilidade a 30 dias entre 14 e 42%. Foram reportadas complicações específicas da ressecção cirúrgica como deiscência da anastomose biliar, abscesso subfrénico e fístula biliar. Sete estudos reportaram taxa de mortalidade a 30 dias, entre 4 e 8%. Dois estudos reportaram mediana de tempo para a recorrência, ambos de 17 meses.

## **Doença hepática e extra-hepática**

O papel da ressecção hepática nos doentes com doença extra-hepática ainda é controverso. Estes doentes têm habitualmente doença mais agressiva,

com biologia desfavorável.<sup>45</sup> A análise de Sakamoto et al determinou que a doença extra-hepática era o único fator prognóstico associado a piores resultados de sobrevivência, sem nenhum doente vivo aos 5 anos, em contraste com 31% dos doentes com metástases hepáticas únicas.<sup>46</sup> No entanto, Wylid et al não observaram diferenças de sobrevivência entre os doentes submetidos a cirurgia para metástases hepáticas isoladas quando comparados com aqueles com doença extra-hepática concomitante.<sup>47</sup> Assim, parece consensual concluir que a ressecção hepática pode ser considerada em doentes com metástases extra-abdominais estáveis ou com doença intra-abdominal ressecável de baixo volume.<sup>47,51</sup> Da meta-análise de Tasleem et al, 13 estudos reportaram ressecções hepáticas na presença de doença extra-hepática. No total, foram incluídos 800 doentes, com medianas de idade entre 47 e 51 anos. Estes estudos ocorreram entre 1985-2016. Quatro estudos reportaram o subtipo histológico, sendo o carcinoma ductal invasivo o mais comum. Dozes estudos reportaram o tipo de ressecção hepática realizada, sendo a ressecção hepática *major* realizada em quase metade dos doentes (45.7%). Doze estudos reportaram a utilização de quimioterapia pré-operatória, que ocorreu na grande maioria dos doentes. Os agentes mais utilizados foram combinações de quimioterapia baseada em antracilinas e taxanos com/ou hormonoterapia. Doze estudos reportaram a realização de quimioterapia pós-operatória, que ocorreu em 2/3 dos doentes. Cinco estudos reportaram duração do internamento hospitalar, com medianas de 7 a 10.5 dias. A SG a 3 e 5 anos variou entre 50-79% e 21-57%, respetivamente. A SG mediana reportada foi de 32 a 58 meses. Onze estudos reportaram a morbilidade a 30 dias, com taxas de 16.6 a 35.7%. Onze estudos reportaram mortalidade a 30 dias, que foi de 2-3%. O tempo mediano para a recorrência foi reportado em quatro séries e foi de 10 a 36 meses.

Esta revisão sublinha que os doentes com metástases hepáticas isoladas podem atingir sobrevivências globais na ordem dos 85% aos 3 anos. Por outro lado, os doentes com doença extra-hepática têm sobrevivências globais aos 3 anos que podem atingir os 50-75%.

Vários estudos demonstraram que o status dos RH é considerado um fator prognóstico importante. Um estudo retrospectivo chinês reportou sobrevivência a 3 anos de 34.1% para os doentes submetidos a ressecção

hepática de metástases de CM. Aqueles com doença triplo negativa tiveram pior sobrevivência.<sup>52</sup> Um estudo francês confirmou a importância do status dos RH, do número de lesões (distribuição) e a idade jovem, também associados a piores *outcomes*.<sup>53,54</sup> A doença Her2 positiva tem resultados controversos, com estudos a mostrar melhor<sup>55</sup> e outros pior sobrevivência.<sup>53</sup>

Apesar dos avanços no tratamento médico do CM metastático e da possível vantagem significativa em termos de sobrevivência com as estratégias combinadas, permanecem questões acerca do seu custo-efetividade, toxicidade, qualidade de vida e intenção paliativa.<sup>56</sup> Para minimizar estes efeitos, foi sugerida uma pausa livre de tratamento, ao considerar uma ressecção hepática, apesar do possível efeito sinérgico da combinação com a quimioterapia. Um estudo caso-controlo incluiu 51 doentes submetidos a ressecção hepática e quimioterapia emparelhados contra 51 doentes que receberam quimioterapia isolada. A taxa de sobrevivência aos 3 anos foi de 81% para o doentes submetidos a cirurgia e tratamento médico e de 51% para os doentes que receberam apenas tratamento médico ( $p < 0.0001$ ).<sup>57</sup> Outros estudos mostraram resultados semelhantes.

## Recomendação

A ressecção hepática por metástases de CM pode ser considerada como parte da estratégia terapêutica em doentes selecionados com metastização hepática exclusiva e com metastização extra-abdominal, já que parece mostrar benefício em SG. Contudo, são necessários ensaios prospetivos de forma a estabelecer os candidatos ideais a esta estratégia terapêutica.

## Oligometastização cerebral

As metástases cerebrais são os tumores intracranianos mais frequentes em adultos, contribuindo para mais de metade de todos os tumores cerebrais e ocorrendo 10 vezes mais do que os tumores primários do cérebro.<sup>58,59</sup> Aproximadamente 30% dos adultos com cancro desenvolvem metástases cerebrais e a incidência está a aumentar à medida que a

sobrevivência aumenta, devido aos avanços no diagnóstico da metastização e no tratamento da doença sistêmica.<sup>60</sup>

O prognóstico na doença oligometastática (metástases intracranianas em número limitado; mais frequentemente 1-3 lesões) parece ser melhor do que o dos doentes com >3 lesões.<sup>60</sup> Em 2012, Berghoff et al<sup>61</sup> avaliaram uma coorte com 222 doentes com CM e metástases cerebrais (26% luminal, 47% Her2 positivo, 27% triplo negativo). Destes, 38 doentes (17%) tinham metastização cerebral exclusiva. Estes doentes mostraram sobrevivência global significativamente superior quando comparada com a dos doentes com metástases extracranianas (11 vs. 6 meses). A sobrevivência >3 anos foi também mais comum nos doentes com metástases cerebrais exclusivas (18%); estes dados sugerem que a metastização de cancro da mama exclusivamente cerebral comporta-se como entidade clínica distinta. Não houve, neste estudo, associação entre a metastização cerebral exclusiva e o subtipo intrínseco.<sup>61</sup>

Fatores de prognóstico favorável incluem o *performance status* >70%, idade jovem, lesões pouco numerosas (<5, em alguns estudos, embora sem consenso) e expressão de recetores de estrogénio.<sup>61,62</sup>

Existem vários scores prognósticos para guiar a decisão terapêutica da metastização cerebral. Na prática clínica, habitualmente são utilizados a partição recursiva (RPA), o *graded prognostic assessment index* (GPA) e o *diagnosis-specific GPA* (DS-GPA).<sup>63,67</sup> Gaspar et al<sup>63</sup> recomendaram o modelo de *score* prognóstico RPA, que foi desenvolvido após avaliar 1200 doentes com metástases cerebrais. Os doentes foram estratificados em 3 classes: i) a classe I incluía doentes com idade superior a 65 anos com um KPS>70 e bom controlo do tumor primário, sem metastização extra-cerebral; ii) a classe III incluía doentes com KPS<70; iii) e a classe II incluía todos os outros casos. As classes de RPA associaram-se a diferentes taxas de sobrevivência global: 7.1, 4.2 e 2.3 meses para as classes I, II e III respetivamente.<sup>68,71</sup> Recentemente, Sperduto et al. propuseram o *score* GPA, baseado nos critérios idade, PS, número de metástases cerebrais e presença/ausência de metastização extracraniana. Um *score* GPA mais elevado correlacionou-se com melhor prognóstico, com uma sobrevivência global mediana de 11

meses, enquanto scores GPA 0-1 se associaram a sobrevivências de 2.6 meses.<sup>65</sup>

Atualmente, a abordagem terapêutica das oligometástases inclui cirurgia, radioterapia holocraniana, radiocirurgia estereotáxica, e menos frequentemente, terapêutica sistêmica<sup>72</sup>; mas habitualmente consiste numa combinação de tratamentos.

A decisão baseia-se numa variedade de fatores, incluindo o número de lesões, a idade, tratamentos prévios, *performance status*, opções terapêuticas disponíveis e extensão da doença extracraniana.<sup>58,73</sup>

A RT holocraniana continua a ser o *standard of care* na metastização cerebral.<sup>74</sup> A radiocirurgia estereotáxica é outra opção em situações de doença oligometastática ou lesão única no sistema nervoso central (SNC) e mostra uma taxa de controlo local que pode atingir os 90%.<sup>74</sup> A RT holocraniana e a radiocirurgia têm sido utilizadas em conjunto com melhores taxas de controlo e redução da taxa de recorrência local, comparando com a radiocirurgia isolada. No entanto, a combinação associa-se a morbilidade neurocognitiva significativamente maior do que a radiocirurgia isolada.<sup>74,75</sup> Um estudo recente sugeriu que em doentes com <50 anos, pode existir uma vantagem de sobrevivência para a radiocirurgia isolada, quando comparada com a RT holocraniana, e existem ensaios a decorrer para determinar se a utilização de RT holocraniana deveria ficar reservada para os doentes com metástases cerebrais múltiplas que não são abordáveis por radiocirurgia ou resseção cirúrgica.<sup>76</sup> Sempre que possível, a radiocirurgia ou a resseção neurocirúrgica deverão ser equacionadas.

Estudos prévios<sup>77</sup> mostraram que repetir resseção cirúrgica em doentes selecionados pode resultar na recuperação neurológica com morbilidade e mortalidade mínimas. A recorrência local após resseção pode ocorrer em até 46% dos casos.<sup>78</sup> A RT holocraniana pode ser utilizada no contexto adjuvante e tem mostrado reduzir a recorrência local e melhorar o controlo da doença noutras localizações cerebrais.<sup>76</sup> Não se demonstrou benefício em sobrevivência global com a utilização de RT holocraniana adjuvante, e portanto deve existir uma discussão escrupulosa dos seus benefícios e riscos.

## Recomendação

Os doentes com metastização cerebral exclusiva parecem ter melhor prognóstico. Fatores como bom *performance status*, a presença de uma metástase cerebral única e expressão de recetores de estrogénio parecem ser de bom prognóstico nestes doentes. Dada sobrevivência longa não ser incomum, devem ser oferecidas todas as modalidades terapêuticas disponíveis nos doentes com metastização cerebral como primeiro local de recorrência. São necessários estudos para esclarecer o papel do tratamento sistémico em relação às abordagens estabelecidas localmente, como a neurocirurgia, a radiocirurgia e a radioterapia. Deve sempre ser equacionada a inclusão em ensaio clínico.

## Referências / Bibliografia

1. R. R. Weichselbaum and S. Hellman, "Oligometastases revisited," *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 6, pp. 378–382, (2011).
2. R. R. Weichselbaum, "The 46th David A. Karnofsky memorial award lecture: Oligometastasis — From conception to treatment," *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 32, pp. 3240–3250, (2018).
3. F. Cardoso et al., "Corrigendum: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) [*Ann Oncol*, 28, 1, (2016), (16-33)] doi: 10.1093/annonc/mdw544," *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 12, p. 3111, (2017)
4. O. Pagani et al., "International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured?," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 102, no. 7, pp. 456–463, (2010).
5. M. Howlader, N. Heaton, and M. Relá, "Resection of liver metastases from breast cancer: Towards a management guideline," *Int. J. Surg.*, vol. 9, no. 4, pp. 285–291, (2011).
6. G. Ercolani et al., "Ten-Year Survival after Liver Resection for Breast Metastases: A Single-Center Experience," *Dig. Surg.*, vol. 35, no. 4, pp. 372–380, (2018).
7. D. H. A. Nguyen, P. T. Truong, C. V. Walter, E. Hayashi, J. L. Christie, and C. Alexander, "Limited M1 disease: A significant prognostic factor for stage IV breast cancer," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 9, pp. 3028–3034, (2012).
8. M. T. Milano, H. Zhang, S. K. Metcalfe, A. G. Muhs, and P. Okunieff, "Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 115, no. 3, pp. 601–608, (2009).
9. G. Friedel et al., "Results of lung metastasectomy from breast cancer: Prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 22, no. 3, pp. 335–344, (2002).
10. D. Planchard et al., "Uncertain Benefit from Surgery in Patients with Lung Metastases from Breast Carcinoma," *Cancer*, vol. 100, no. 1, pp. 28–35, (2004).
11. S. Welter, J. Jacobs, T. Krbeek, M. Tötsch, and G. Stamatis, "Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated?," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 34, no. 6, pp. 1228–1234, (2008).
12. F. Chen et al., "Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 35, no. 4, pp. 393–397, (2009).
13. W. Kycler and P. Laski, "Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer," *Breast J.*, vol. 18, no. 1, pp. 52–57, (2012).
14. G. Meimarakis et al., "Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 95, no. 4, pp. 1170–1180, (2013).
15. J. Fan, D. Chen, H. Du, C. Shen, and G. Che, "Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis," *J. Thorac. Dis.*, vol. 7, no. 8, pp. 1441–1451, (2015).
16. S. Di Lascio and O. Pagani, "Oligometastatic breast cancer: A shift from palliative to potentially curative treatment?," *Breast Care*, vol. 9, no. 1, pp. 7–14, (2014).
17. R. E. Coleman, P. Smith, and R. D. Rubens, "Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 77, no. 2, pp. 336–340, (1998).

18. C. L. Vogel, S. Azevedo, S. Hilsenbeck, D. X. East, and J. Ayub, "Survival after first recurrence of breast cancer. The miami experience," *Cancer*, vol. 70, no. 1, pp. 129–135, (1992).
19. E. F. Solomayer, I. J. Diel, G. C. Meyberg, C. Gollan, and G. Bastert, "Metastatic breast cancer: Clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 59, no. 3, pp. 271–278, (2000).
20. M. Koizumi, M. Yoshimoto, F. Kasumi, and E. Ogata, "Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients," *Ann. Oncol.*, vol. 14, no. 8, pp. 1234–1240, (2003).
21. A. H. Kwai, P. C. Stomper, and W. D. Kaplan, "â € ˆS ;," pp. 324–329.
22. S. David, "Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial," *Breast*, vol. 49, pp. 55–62, (2020).
23. B. Wegener, M. Schlemmer, J. Stemmler, V. Jansson, H. R. Dürre, and M. F. Pietschmann, "Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients," *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 13, (2012).
24. K. R. Hess et al., "Metastatic patterns in adenocarcinoma," *Cancer*, vol. 106, no. 7, pp. 1624–1633, (2006).
25. A. T. Berman, A. D. Thukral, W. T. Hwang, L. J. Solin, and N. Vapiwala, "Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment," *Clin. Breast Cancer*, vol. 13, no. 2, pp. 88–94, (2013).
26. S. Campos, J. P. Guastalla, M. Subar, P. Abreu, E. Winer, and D. Cameron, "A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases," *Clin. Breast Cancer*, vol. 9, no. 1, pp. 39–44, (2009).
27. S. E. Singletary, "A Role for Curative Surgery in the Treatment of Selected Patients with Metastatic Breast Cancer," *Oncologist*, vol. 8, no. 3, pp. 241–251, (2003).
28. M. Crump et al., "Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16," *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 1, pp. 37–43, (2008).
29. B. A. Pockaj et al., "Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: Time for a second look?," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 9, pp. 2419–2426, (2010).
30. R. T. Poon et al., "Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database," *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 4, pp. 698–710, (2004).
31. William R. Jarnagin, "Improvement in Perioperative Outcome After Hepatic Resection," *Int. Conf. Appl. Electron.*, vol. 236, no. 4, pp. 349–352, (2011).
32. E. K. Abdalla et al., "Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases," *Ann. Surg.*, vol. 239, no. 6, pp. 818–827, (2004).
33. M. C. De Jong et al., "Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: An international multi-institutional analysis

- of 1669 patients," *Ann. Surg.*, vol. 250, no. 3, pp. 440–447, (2009).
34. P. Schemmer et al., "Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: Analysis of 300 patients," *World J. Surg.*, vol. 30, no. 3, pp. 419–430, (2006).
  35. M. N. Mavros, M. De Jong, E. Dogeas, O. Hyder, and T. M. Pawlik, "Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases," *Br. J. Surg.*, vol. 100, no. 5, pp. 711–718, (2013).
  36. G. Vlastos et al., "Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases," *Ann. Surg. Oncol. Off. J. Soc. Surg. Oncol.*, vol. 11, no. 9, pp. 869–874, (2004).
  37. P. Zhang et al., "Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: A randomized phase 2 trial," *Oncotarget*, vol. 7, no. 37, pp. 60647–60656, (2016).
  38. H. F. Schoellhammer et al., "Complete pathologic response of HER2-positive breast cancer liver metastasis with dual Anti-HER2 antagonism," *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 1–7, (2014).
  39. R. Salgado et al., "Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive earlystage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: A secondary analysis of the NeoALTTO trial," *JAMA Oncol.*, vol. 1, no. 4, pp. 448–455, (2015).
  40. E. K. Bartlett et al., "The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade," *Cancer*, vol. 121, no. 5, pp. 747–757, (2015).
  41. R. Adam et al., "Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model," *Ann. Surg.*, vol. 244, no. 4, pp. 524–533, (2006).
  42. K. Pogoda, A. Niwińska, M. Murawska, and T. Pieńkowski, "Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients," *Med. Oncol.*, vol. 30, no. 1, (2013).
  43. R. Díaz, A. Santaballa, B. Munárriz, and V. Calderero, "Hepatic resection in breast cancer metastases: Should it be considered standard treatment?," *Breast*, vol. 13, no. 3, pp. 254–258, (2004).
  44. S. Tasleem et al., "The role of liver resection in patients with metastatic breast cancer: a systematic review examining the survival impact," *Ir. J. Med. Sci.*, vol. 187, no. 4, pp. 1009–1020, (2018).
  45. A. THELEN, "Liver Resection for Metastases From Breast Cancer," *J. Surg. Oncol.*, vol. 95, no. 3, pp. 148–155, (2006).
  46. Y. Sakamoto et al., "Hepatic resection for metastatic breast cancer: Prognostic analysis of 34 patients," *World J. Surg.*, vol. 29, no. 4, pp. 524–527, (2005)
  47. L. Wyld et al., "Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer," *Br. J. Cancer*, vol. 89, no. 2, pp. 284–290, (2003).
  48. M. Zegarac et al., "Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer," *J. B.U.ON.*, vol. 18, no. 4, pp. 859–865, (2013).
  49. T. G. Yoo, I. Cranshaw, R. Broom, S. Pandanaboyana, and A. Bartlett, "Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: Is there a survival benefit?," *Breast*, vol. 32, pp. 162–172, 2017. 50. A. Ruiz

- et al., "Repeat Hepatectomy for Breast Cancer Liver Metastases," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, pp. 1057–1066, (2015).
51. M. Pocard, P. Pouillart, B. Asselain, M. C. Falco, and R. J. Salmon, "Résections hépatiques pour métastases de cancer du sein: Résultats et facteurs pronostiques (65 cas)," *Ann. Chir.*, vol. 126, no. 5, pp. 413–420, (2001).
  52. X. F. Duan, N. N. Dong, T. Zhang, and Q. Li, "Comparison of surgical outcomes in patients with colorectal liver metastases versus non-colorectal liver metastases: A Chinese experience," *Hepatol. Res.*, vol. 42, no. 3, pp. 296–303, (2012).
  53. S. R. Martinez, S. E. Young, A. E. Giuliano, and A. J. Bilchik, "The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases," *Am. J. Surg.*, vol. 191, no. 2, pp. 281–283, (2006).
  54. J. Lubrano, H. Roman, S. Tarrab, B. Resch, L. Marpeau, and M. Scotté, "Liver resection for breast cancer metastasis: Does it improve survival?," *Surg. Today*, vol. 38, no. 4, pp. 293–299, (2008)
  55. Y. Dittmar et al., "Liver resection in selected patients with metastatic breast cancer: A single-centre analysis and review of literature," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 139, no. 8, pp. 1317–1325, (2013)
  56. D. J. Butters, D. Ghersi, N. Wilcken, S. J. Kirk, and P. T. Mallon, "Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 11, (2010).
  57. P. Mariani et al., "Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients," *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 39, no. 12, pp. 1377–1383, (2013).
  58. M. M. El Gantery, H. M. A. El Baky, H. A. El Hossieny, M. Mahmoud, and O. Youssef, "Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both," *Radiat. Oncol.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, (2014).
  59. S. A. Grossman, M. Osman, R. Hruban, and D. Ph, "Central Nervous System Cancers in," vol. 17, no. 5, pp. 299–308, (1999).
  60. P. D. Brown et al., "Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases a randomized clinical trial," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 316, no. 4, pp. 401–409, (2016).
  61. A. S. Berghoff et al., "Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of longterm survivors," *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 9, pp. 1454–1458, (2012).
  62. J. K. Salama and S. J. Chmura, "Cancer Oligometastases," no. 1947, (2015).
  63. L. Gaspar et al., "Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 37, no. 4, pp. 745–751, Mar. (1997)
  64. J. Lorenzoni et al., "Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 60, no. 1, pp. 218–224, (2004).
  65. P. W. Sperduto, B. Berkey, L. E. Gaspar, M. Mehta, and W. Curran, "A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain

- Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 2, pp. 510–514, (2008).
66. P. W. Sperduto et al., “Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 77, no. 3, pp. 655–661, (2010)
  67. Z. Xiang, J. Chen, H. Zhang, L. Shen, and Q. Wei, “Whole brain radiotherapybased combined modality treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of prognostic factors,” *Oncol. Res. Treat.*, vol. 38, no. 1–2, pp. 35–40, (2015).
  68. G. A. Viani, L. G. Bernardes Da Silva, and E. J. Stefano, “Prognostic indexes for brain metastases: Which is the most powerful?,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 83, no. 3, (2012).
  69. D. Kondziolka et al., “The accuracy of predicting survival in individual patients with cancer: Clinical article,” *J. Neurosurg.*, vol. 120, no. 1, pp. 24–30, (2014).
  70. E. Y. Saito et al., “Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: Results and prognostic factors,” *Radiat. Oncol.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–7, (2006).
  71. M. A. Chidel, J. H. Suh, C. A. Reddy, S. T. Chao, M. F. Lundbeck, and G. H. Barnett, “Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 47, no. 4, pp. 993–999, (2000).
  72. “NCCN. Central Nervous System Cancers”. (2016).
  73. M. N. Tsao et al., “Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2018, no. 1, 2018.74. J. G. Cairncross, J. -H Kim, and J. B. Posner, “Radation therapy for brain metastases,” *Ann. Neurol.*, vol. 7, no. 6, pp. 529–541, (1980).
  75. P. B. De Ieso, U. Schick, N. Rosenfelder, K. Mohammed, and G. M. Ross, “Breast cancer brain metastases - A 12 year review of treatment outcomes,” *Breast*, vol. 24, no. 4, pp. 426–433, (2015).
  76. M. P. Mehta and M. S. Ahluwalia, “Whole-Brain Radiotherapy and Stereotactic Radiosurgery in Brain Metastases: What Is the Evidence?,” *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, no. 35, pp. e99–e104, (2015).
  77. N. Sundaresan, V. P. Sachdev, G. V. DiGiacinto, and J. E. O. Hughes, “Reoperation for brain metastases,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 6, no. 10, pp. 1625–1629, (1988).
  78. F. Mu et al., “Tumor resection with carmustine wafer placement as salvage therapy after local failure of radiosurgery for brain metastasis,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 22, no. 3, pp. 561–565, (2015).

# 13

---

## METÁSTASES CEREBRAIS NO CARCINOMA DA MAMA

*Marta Vaz Batista*

### **Epidemiologia e Fatores de Risco**

O Cancro da Mama (CM) é a segunda neoplasia que mais frequentemente metastiza para o Sistema Nervoso Central (SNC) <sup>1</sup>, apenas ultrapassada em frequência pelo Cancro do Pulmão.

A frequência de envolvimento do SNC em doentes com CM, em estudos observacionais, é de cerca de 5% <sup>2,3,4</sup>, aumentando para cerca de 15% em cancro da mama avançado<sup>2</sup>. Séries em autópsias encontraram uma frequência superior, que chega aos 30%.<sup>5</sup>

Existem fatores associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de metastização cerebral, nomeadamente:

- **Idade** – Doentes mais jovens ao diagnóstico têm maior probabilidade de desenvolvimento de metástases cerebrais. Um ensaio retrospectivo que avaliou 488 doentes com cancro de mama metastático calculou um decréscimo de 6% no risco de metastização cerebral por cada ano de idade ao diagnóstico de CM.<sup>6</sup>
- **Subtipo Molecular** – Vários ensaios demonstraram consistentemente uma maior frequência de metástases para o SNC em tumores com recetores hormonais negativos e com sobreexpressão de *Her2+*. Consequentemente, os subtipos moleculares triplo negativo e *Her 2+* são os que se associam a uma maior incidência cumulativa de metástases cerebrais.<sup>7</sup>

Na doença *Her2+*, a utilização generalizada de trastuzumab levou a um aumento significativo da sobrevida global, mas, devido à sua limitada penetração no SNC, criou também a oportunidade da doença no SNC surgir como uma importante fonte de morbimortalidade nestes doentes.<sup>8</sup>

- **Grau Histológico** – Tumores mais indiferenciados (G3 vs. G1-2) associam-se a uma maior probabilidade de progressão cerebral. No entanto, séries que avaliaram apenas tumores triplo negativo (TN) e *Her 2+* não encontraram esta relação entre maior grau histológico e maior risco de metástases cerebrais.<sup>7</sup>
- **Estadio** – Existe maior probabilidade de envolvimento cerebral em tumores com mais de 2cm ( $\geq$  T2) e em tumores com envolvimento de gânglios linfáticos regionais (N+).<sup>3</sup>
- **Presença de Metástases Hepáticas e Pulmonares** – a presença de metástases viscerais no fígado e pulmão frequentemente antecede o diagnóstico de metástases para o SNC.<sup>9</sup>

## Manifestações Clínicas

A maioria das metástases cerebrais são metácronas, diagnosticadas meses a anos após o tumor primário.

Mais de 2/3 dos doentes com metástases cerebrais apresentam sintomas neurológicos durante o curso da sua doença.<sup>10</sup>

As manifestações clínicas mais frequentes são <sup>10,11</sup>:

- **Cefaleia** – mais comum na presença de metástases múltiplas e/ou localizadas na fossa posterior;
- **Náuseas e Vômitos** – frequentemente por aumento da pressão intracraniana;
- **Perda de força muscular** – Frequente em lesões frontais e/ou parietais;
- **Alterações visuais** – quando há envolvimento da região occipital e/ou carcinomatose meníngea<sup>12</sup>;
- **Convulsões** – crises focais ou generalizadas, presentes em cerca de 10% dos doentes à apresentação da metastização cerebral;
- **Alteração do estado mental** – por encefalopatia não focal, em cerca de 1 a 2% dos doentes com metástases cerebrais.

## Diagnóstico

Em doentes com CM metastático, a presença de metastização cerebral não deve ser pesquisada por rotina com recurso a exames de imagem. Deve, no entanto, existir nestes doentes uma elevada suspeição clínica perante a instalação de manifestações neurológicas de novo. Por vezes, os sinais e sintomas resultantes de metastização cerebral podem ser ténues.

Deverá ser realizada investigação por método de imagem, sendo a Ressonância Magnética (RM) com contraste o método preferencial de avaliação, pela sua maior sensibilidade. Existem aspetos radiográficos que ajudam na diferenciação de metástases cerebrais de outras lesões atingindo o SNC, nomeadamente <sup>13</sup>:

- a presença de múltiplas lesões;
- a localização da lesão na junção entre a substância branca e cinzenta;
- margens circunscritas;
- edema vasogénico exuberante, comparativamente ao tamanho da lesão.

Deverá também ser realizada biópsia quando o diagnóstico é dúbio. Por exemplo, em caso de lesões únicas ou aquando de diagnóstico inaugural de lesão cerebral, sem neoplasia primária identificada.

## Tratamento

A presença de metástases cerebrais em doentes com cancro de mama é fator de mau prognóstico. A sobrevida mediana de doentes com metástases cerebrais não tratadas é de apenas um mês, sendo que a utilização de corticoterapia pode prolongar a sobrevida até aos 2,5 meses.<sup>14</sup>

A avaliação de prognóstico pode ser feita através do *Recursive Partitioning Analysis* (RPA), que tem em conta *Performance Status* (PS), extensão de doença extracraniana e idade <sup>15</sup> (tabela 1).

O prognóstico destes doentes pode também ser estimado utilizando o *Breast Cancer-Graded Prognostic Assessment*, que tem em conta PS, subtipo molecular e idade <sup>16</sup> (tabela 2).

Deve ser feita uma avaliação prognóstica aquando do diagnóstico de metastização cerebral, para decisão da melhor terapêutica a realizar. As opções terapêuticas poderão incluir terapêutica local, terapêutica antineoplásica sistémica e/ou terapêutica de suporte. De acordo com as atuais normas de orientação clínica da *European Society for Medical Oncology*, se a progressão de doença for exclusivamente cerebral, sem documentação de progressão sistémica fora do SNC, a terapêutica antineoplásica sistémica não deverá ser alterada. Neste caso, a progressão cerebral poderá ser submetida a terapêutica local, após avaliação prognóstica. A exceção a esta regra é a doença Her2+ em que a metastização cerebral progressiva é a principal causa de morbilidade, caso não existam mais opções terapêuticas locais relevantes disponíveis. Nestes doentes, pode ser razoável

Classe	Fatores Prognósticos	Sobrevida mediana (Meses)
I	Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$	7,1
	Idade < 65 anos	
	Local de doença primário controlado	
	Sem metástases extracranianas	
II	Todos os outros	4,2
III	Karnofsky Performance Status < 70%	2,3

**Tabela 1:** Adaptado de Grupos Prognósticos pelo *Recursive Partioning Analysis*

Fatores Prognósticos	Pontuação				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Karnofsky Performance Status	$\leq 50\%$	60%	70 – 80 %	90 – 100%	N/A
Subtipo Molecular	Basal	N/A	Luminal A	Her2	Luminal B
Idade (anos)	$\geq 60$	< 60	N/A	N/A	N/A

**Mediana de Sobrevida (meses) por Graded Prognostic Assessment:** 0-1,0 = 3,4 ; 1,5 – 2,0 = 7,7; 2,5 – 3,0 = 15,1; 3,5 – 4,0 =25,3

**Tabela 2:** Adaptado de Grupos Prognósticos pelo *Breast Cancer - Graded Prognostic Assessment*

a alteração da terapêutica sistêmica, preferencialmente com a inclusão do doente em ensaio clínico.<sup>17</sup>

## Terapêutica Local

### **Abordagem Cirúrgica**

Pode ser considerada para doentes com  $\leq 3$  metástases cerebrais, com doença sistêmica controlada, quando as metástases cerebrais são sintomáticas ou para obter diagnóstico histológico . Após cirurgia, poderá ser utilizada radioterapia holocraneana. Alternativamente, pode ser feita vigilância apertada, reservando a utilização de radioterapia holocraneana para quando houver evidência de recidiva.<sup>1</sup>

### **Radioterapia Estereotáxica**

A utilização de radioterapia estereotáxica como alternativa à ressecção cirúrgica convencional é idealmente utilizada para lesões com diâmetro até 3 cm e/ou volume total de 25 cm<sup>3</sup>.<sup>1</sup>

### **Radioterapia Holocraneana**

Doentes com múltiplas metástases cerebrais, não passíveis de excisão cirúrgica ou de ablação por radioterapia estereotáxica, poderão ser tratados com radioterapia holocraneana. Geralmente são administrados 30 Gy em 10 frações. Poderá também ser utilizada imediatamente após cirurgia ou estereotaxia.<sup>1</sup>

Um dos efeitos adversos tardios mais frequentes da radioterapia holocraneana é o declínio cognitivo. Têm sido desenvolvidas técnicas de radioterapia de intensidade modulada, poupando o hipocampo.<sup>18</sup>

### **Terapêutica Sistêmica**

Doentes com metástases cerebrais de CM poderão ter vantagem na utilização de terapêutica sistêmica antineoplásica.

### **Terapêutica Endócrina**

A terapêutica endócrina tem um papel bem estabelecido em doentes com CM metastático que expressam recetores hormonais. No entanto, a sua utilização em doentes com metastização cerebral apenas se encontra descrita em relatos de caso, com a utilização em monoterapia de tamoxifeno, megestrol e inibidores de aromatase.<sup>19-21</sup>

### **Quimioterapia**

Uma barreira hemato-encefálica (BHE) intacta impede que a maioria dos fármacos citostáticos penetre no SNC. No entanto, o desenvolvimento de metastização cerebral leva a aumento da permeabilidade da BHE.<sup>22</sup> Assim, uma opção terapêutica, particularmente para CM TN, poderá ser a utilização de quimioterapia, isolada ou como parte de uma estratégia multimodal. Em função da terapêutica prévia realizada, e da resposta à mesma, poderá equacionar-se a utilização isolada ou em combinação de taxanos, capecitabina, sais de platina, antraciclinas, ciclofosfamida, etoposido ou temozolamida.<sup>23</sup>

## Terapêutica-Alvo

### • Anti - Her 2

Os ensaios de aprovação de Trastuzumab-emtansina excluíram doentes com metástases cerebrais ativas. No entanto, dados retrospectivos apontam para um potencial benefício da sua utilização. O estudo de coorte KAMILLA avaliou a segurança de utilização de Trastuzumab-emtansina (3,6 mg/kg de 3/3 semanas) em doentes com CM Her2+ localmente avançado ou metastático em progressão, previamente tratado com quimioterapia e um agente antiHer2+, em contexto metastático ou dentro do período de 6 meses após término de terapêutica adjuvante. Dos 2002 doentes incluídos, 19,9% (n=398) tinham metástases cerebrais estáveis assintomáticas ou previamente tratadas com radioterapia. Uma análise exploratória deste ensaio sugere que trastuzumab-emtansina é ativo e bem tolerado nestas doentes. A progressão livre de doença mediana foi de 5,5 meses (IC 95%, 5,3.5,6). A taxa de resposta global foi de 21,4% em todos os órgãos, em doentes com doença cerebral mensurável. Verificou-se resposta em lesões alvo cerebrais, tanto em doentes com e sem radioterapia prévia. O perfil de segurança foi semelhante ao dos restantes doentes incluídos no estudo. No entanto, os efeitos adversos graves neurológicos, como convulsões, epilepsia e edema cerebral, foram mais frequentes nos doentes com metástases cerebrais (8% vs. 1%).<sup>24</sup>

O ensaio de fase II LANDSCAPE foi especificamente desenhado para avaliar doentes com CM Her2+ com metastização cerebral. Testou a combinação de Lapatinib (1250 mg/dia) e Capecitabina (2000 mg/m<sup>2</sup>/dia, D1 a D14), em 45 doentes com CM *Her2+* com metástases cerebrais não previamente tratadas. 65,9% (IC 95% 50,1 – 79,5) dos doentes obtiveram uma resposta parcial. 49% dos doentes tiveram efeitos adversos relacionados com o tratamento grau 3 ou grau 4, sendo os mais frequentes diarreia (20%) e síndrome mão-pé (20%).<sup>25</sup>

Evidência mais recente provém de ensaios de fase III, não especificamente desenhados para avaliar efeito de terapêutica anti-*Her2+* em doentes com metastização cerebral, mas que incluíram estas doentes.

O ensaio de fase III NALA testou a combinação de Neratinib (240 mg/dia) com Capecitabina (750 mg/m<sup>2</sup> duas vezes/dia) vs. Lapatinib (1250 mg/dia) com Capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes/dia) em 621 doentes

com CM *Her2+* metastático com pelo menos 2 linhas metastáticas prévias com terapêutica anti-*Her2+*. Neste ensaio foram incluídos doentes com metastização cerebral. No total de doentes incluídos, houve 24% de redução do risco de progressão ou morte (HR = 0,76; IC 95% 0,63–0,93; p = 0,006). A progressão livre de doença a 6 meses e 12 meses foi, respetivamente, de 47,2% vs. 37,8% e de 28,8% vs. 14,8%. A taxa de sobrevida a 6 e a 12 meses foi de 90,2% vs. 87,5% e de 72,5% vs. 66,7% (HR= 0,88, IC 95% 0,72–1,07, p=0,2086). De referir que o tempo até intervenção para doença do SNC sintomática foi atrasado, com uma incidência cumulativa de 22,3% vs. 29,2%; p= 0,043. O perfil de toxicidade de ambas as combinações foi semelhante, com maior taxa de toxicidade G3 da combinação Neratinib e Capecitabina vs. Lapatinib e Capecitabina (24,4% vs. 12,5%).<sup>26</sup>

O ensaio de fase II *Her2*CLIMB testou a combinação de Tucatinib (300 mg duas vezes/dia) vs. Placebo (uma dose duas vezes/dia) com Trastuzumab (8mg/kg, seguido de 6mg/kg a cada 21 dias) e Capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes/dia) em doentes com CM *Her2+* metastático previamente tratados com trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab-emtansina. Nos primeiros 480 doentes incluídos, a progressão livre de doença a 1 ano foi de 33,1% vs. 12,3%, respetivamente (HR=0,54, IC 95% 0,42–,71, p< 0,001). Para o total de 612 doentes incluídos, a sobrevida global a 2 anos foi de 44,9% vs. 26,6%, respetivamente (HR=0,66, IC 95% 0,50 – 0,88, p= 0,005), com a mediana de sobrevida global de 21,9 meses vs. 17,4 meses. No grupo de doentes com metastização cerebral, a progressão livre de doença a 1 ano foi de 24,9% vs. 0% (HR= 0,48, IC 95% 0,34 – 0,69, p<0,001) e a mediana de sobrevida livre de doença foi de 7,6 meses vs. 5,4 meses, respetivamente. Os efeitos adversos no grupo de tucatinib incluíram diarreia, síndrome de eritrodístesia palmo-plantar, náusea, fadiga e vômitos.<sup>27</sup>

O ensaio de fase II DESTINY-Breast01 testou a utilização de Trastuzumab-Deruxtecan em doentes com CM *Her2+* metastático previamente tratados com trastuzumab-emtansina. De destacar que os 184 doentes incluídos tinham sido submetidos a uma mediana de 6 linhas terapêuticas prévias. 60,9% dos doentes obtiveram resposta à terapêutica (IC 95% 53,4 – 68), com uma mediana de resposta de duração de resposta de 14,8

meses (IC 95% 13,8-16,9). A mediana de progressão livre de doença foi de 16,4 meses (IC 95% 12,7 – ainda não atingido). Nos 24 doentes com metastização cerebral assintomática incluídos, a mediana de progressão livre de doença foi de 18,1 meses (IC 95% 6,7 – 18,1 meses). Ainda não estão disponíveis os dados de sobrevivência global. Os efeitos adversos de grau 3 ou superior mais frequentes foram neutropenia, anemia e náusea. De destacar também a toxicidade pulmonar, com o desenvolvimento de doença intersticial.<sup>28</sup>

### **Terapêutica de Suporte**

#### **Corticoterapia**

As metástases cerebrais podem acompanhar-se de edema vasogénico, que por sua vez é responsável por muitas das manifestações neurológicas. A utilização de corticoterapia melhora o edema cerebral em até 75% dos doentes.<sup>29</sup> Geralmente o corticoide de escolha é a Dexametasona, pelo efeito mineralocorticóide mínimo e maior tempo de semi-vida.<sup>30</sup> A dose inicial recomendada é de 4 a 8 mg por dia, em duas doses separadas. Poderão ser necessárias doses superiores se existirem sintomas graves, efeito de massa marcado ou ausência de resposta ao tratamento em 48 horas.

#### **Antiepiléticos**

Na existência de crises convulsivas, devem ser utilizados antiepiléticos. No entanto, esta terapêutica não deve ser utilizada com intuito profilático em doentes sem documentação de episódio convulsivo.<sup>31</sup>

### **Carcinomatose Meníngea**

A Carcinomatose Meníngea constitui-se como uma reação inflamatória asséptica, causada pela disseminação de células neoplásicas pelo espaço subaracnoideu. No CM, a incidência é de pelo menos 2 a 3%.<sup>32</sup> Estudos prospetivos apontam para uma sobrevida mediana entre 9 e 30,3 semanas.<sup>33</sup>

O diagnóstico definitivo é dado pela identificação de células neoplásicas no líquido céfalo-raquidiano (LCR). É, no entanto, um diagnóstico

laborioso, podendo ser necessária repetição da punção lombar, uma vez que nem sempre se identificam células neoplásicas em citologia. A Ressonância Magnética com contraste pode ajudar no diagnóstico, uma vez que existem características imagiológicas que poderão sugerir este diagnóstico.<sup>34</sup>

Atualmente, não existe uma terapêutica universalmente aceita para CM com carcinomatose meníngea. Tal como nas metástases cerebrais parenquimatosas, deve ser tido em consideração o prognóstico, estado geral do doente e as suas preferências. Pode ser utilizada radioterapia e/ou terapêutica antineoplásica sistémica ou intratecal. Em caso de hidrocefalia, pode também estar indicada terapêutica cirúrgica paliativa.<sup>33</sup>

A utilização de radioterapia pode fazer parte de uma estratégia multimodal, ou poderá servir para paliar sintomas, como por exemplo, compressão de raízes nervosas.<sup>35</sup>

A utilização de metotrexato em alta dose intravenoso parece aumentar a sobrevida global, à custa de importante toxicidade sistémica.<sup>36</sup> A terapêutica intratecal, com metotrexato, citarabina ou tiotepa, permite a administração do fármaco diretamente no SNC. No entanto, a distribuição está dependente da circulação normal do LCR e poderá ter como efeitos adversos aracnoidite, leucoencefalopatia ou meningite.<sup>37</sup> Existem algumas séries de casos publicadas que demonstram potencial benefício na terapêutica sistémica com capecitabina.<sup>38</sup> Para doença *Her2+*, existem relatos de casos de doentes tratados com trastuzumab intratecal.<sup>39-42</sup>

## Referências /Bibliografía

1. Hofer S, Pestalozzi BC, Treatment of breast cancer brain metastases, *European Journal of Pharmacology* 717: 84–87 (2013).
2. Barnholtz-Sloan, Jill S., Andrew E, et al, “Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System”, *Journal of Clinical Oncology* 22 (14): 2865–2872. (2004).
3. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG), *Annals of Oncology* 17: 935-944(2006).
4. Schouten L, Rutten J, Huveneers H, Twijnstra A, Incidence of Brain Metastases in a Cohort of Patients with Carcinoma of the Breast, Colon, Kidney, and Lung and Melanoma, *Cancer* 94 (10): 2698-2705(2002).
5. Lee, Y. T. Breast Carcinoma: Pattern of Metastasis at Autopsy, *Journal of Surgical Oncology* 23(3): 175-180(1983).
6. Aversa C, Rossi V, Geuna E, et al., Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases, *The Breast* 23: 623 -628(2014).
7. Koniali L, Hadjisavvas A, Constantinidou A, et al., Risk factors for breast cancer brain metastases: a systematic review, *Oncotarget* 11 (6): 650-669(2020).
8. Lin N and Winer EP, The HER2 Paradigm, *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13 (6): 1648–1655(2007).
9. Azim HA, Abdel-Malek R, Kassem L, Predicting Brain Metastasis in Breast Cancer Patients: Stage Versus Biology, *Clinical Breast Cancer* 18 (2): e187-195(2018).
10. Patchell R, The management of brain metastases, *Cancer Treatment Reviews* 29 (6): 533-540(2003).
11. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F and Jabbari B, Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review, *Journal of Neuro-Oncology* 127: 407 – 414(2016).
12. Saita L, Polastri D, De Conno F, Visual Disturbances in Advanced Cancer Patients: Clinical Observations, *Journal of Pain and Symptom Management* 12: 224– 226 (1999).
13. Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R, Metastatic brain cancer, in *Cancer: Principles and Practice Oncology*, DeVita VT, Hellman S Rosenberg SA (Eds), JP Lippincott, Philadelphia, p.2523 (1997).
14. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K, Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT), *Annals of Oncology* 21: 942-948(2010).
15. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al., Recursive Partitioning Analysis (RPA) of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Brain Metastases Trials, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (4): 745-751(1997).
16. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al., Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases, *J Clin Oncol* 30: 419-425(2012).
17. Cardoso F, Senkus E, Costa A, 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), *Annals of Oncology* 29: 1634–1657(2018).

18. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P, Whole brain radiotherapy for brain metastasis, *Surg Neurol Int* 4 (Suppl. 4): S236-S244(2013).
19. Stewart DJ, Dahrouge S, Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report, *J Neurooncol* 24(3): 299 – 301(1995).
20. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G, Bardella L, Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases, *Tumori* 79(5): 359-362(1993).
21. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al., Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer—a case report. *Breast.*;15(3):440–442 (200).
22. Gerstner E, Fine R, Increased Permeability of the Blood-Brain Barrier to Chemotherapy in Metastatic Brain Tumors: Establishing a Treatment Paradigm, *J Clin Oncol* 25 (16): 2306-2312 (2007).
23. Krishnan M, Krishnamurthy J, Shonka N, Targeting the sanctuary site: options when breast cancer metastasizes to the brain, *Oncology* 33(8): 683-730 (2019).
24. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, et al., Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical, *Annals of Oncology* (2020), Published online 4 July 2020.
25. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al., Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With Previously Untreated Brain Metastases From HER2-positive Metastatic Breast Cancer (LANDSCAPE): A Single-Group Phase 2 Study, *Lancet Oncol* 14 (1): 64 – 71(2013).
26. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al., Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial, *J Clin Oncol* 37 (15 Suppl): 1002 – 1002 (2019).
27. Murthy R, Loi S, Okines A, et al. , Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for Her2-positive metastatic breast cancer, *N Eng J Med* 382: 597-609 (2020).
28. Shanu M, Saura C, Yamashita T, et al., Trastuzumab Deruxtecan in previously treated Her2-positive breast cancer, *N Eng J Med* 382: 610-621 (2020).
29. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. ; The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence- based clinical practice guideline, *J Neurooncol* 96: 103-114 (2010).
30. Lin X and deAngelis L, Treatment of brain metastases, *J Clin Oncol* 33(30):2475 – 3485 (2015).
31. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, et al., The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases: An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, *Wien Klin Wochenschr* 114: 911-916 (2002).
32. DeAngelis L, Roger L, Foley KM, Leptomeningeal Metastasis, *Diseases of the Breast*, 867-874 (2000).
33. Scott B and Kesari S, Leptomeningeal Metastases in Breast Cancer, *American Journal of Cancer Research*, 3 (2): 117-126 (2013).
34. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM, Leptomeningeal metastases in the MRI era, *Neurology*, 74: 1449–1454 (2010).
35. Chamberlain MC, Kormanik PA, Prognostic significance of coexistent bulky

### 13. METÁSTASES CEREBRAIS NO CARCINOMA DA MAMA

- metastatic central nervous system disease in patients with leptomeningeal metastases, *Arch Neurol*, 54:1364–1368 (1997).
36. Boogerd, W., van den Bent MJ, Koehler PJ, et al, The Relevance of Intraventricular Chemotherapy for Leptomeningeal Metastasis in Breast Cancer: A Randomised Study, *European Journal of Cancer*, 40 (18): 2726–2733 (2004).
  37. Chamberlain MC, Neurotoxicity of Intra-CSF Liposomal Cytarabine (DepoCyt) Administered for the Treatment of Leptomeningeal Metastases: A Retrospective Case Series, *Journal of Neuro-Oncology* 109, 1: 143–148 (2012).
  38. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, Deangelis LM, Abrey LE, Capecitabine Therapy of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer *Journal of Neuro-Oncology*, 85 (2): 223–227 (2007).
  39. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, Oliveira J, Complete Response in HER2+ Leptomeningeal Carcinomatosis from Breast Cancer with Intrathecal Trastuzumab, *Breast Cancer Research and Treatment* ,127 (3): 841-844 (2011).
  40. Figura NB, Long W, You M, et al., Intrathecal Trastuzumab in the Management of HER2+ Breast Leptomeningeal Disease: A Single Institution Experience, *Breast Cancer Research and Treatment* ,169 (2): 391-396 (2018).
  41. Lu NT, Raizer J, Erwin P, et al., Intrathecal trastuzumab: Immunotherapy Improves the Prognosis of Leptomeningeal Metastases in HER-2+ Breast Cancer Patient, *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 3: 41- 47 (2015).
  42. Zagouri F, Sergentanis T, Bartsch R, et al., Intrathecal Administration of Trastuzumab for the Treatment of Meningeal Carcinomatosis in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis , *Breast Cancer Research and Treatment* ,139 (1): 13-22 (2013).



# 14

---

## CARCINOMA DA MAMA NO HOMEM

*Filipa Ferreira Pereira - Cláudia Vieira*

Cancro da mama no homem é raro, sendo responsável por cerca de 1% de todas as neoplasias no homem e 1% das neoplasias malignas da mama. O risco do homem desenvolver cancro da mama é 1/1000.<sup>1</sup> A incidência parece estar a aumentar, com alguns dados sugerindo um aumento de 26% nos últimos 25 anos. Partilha algumas semelhanças com o cancro da mama na mulher, embora existam diferenças importantes.<sup>2,3</sup>

Tal como na mulher, a incidência de cancro da mama no homem aumenta com a idade, mas os homens tendem a ser cerca de 5-10 anos mais velhos ao diagnóstico (60-70 anos), apesar de poder ocorrer em qualquer idade.<sup>4,5</sup>

Embora a grande maioria dos homens não tenha qualquer fator de risco identificável, existem alguns que são comuns ao cancro da mama na mulher:

- **Genética e história familiar:** uma história de cancro da mama num parente de primeiro grau está associado com um aumento do risco de cancro da mama. Cerca de 15-20% dos homens com cancro da mama têm história familiar positiva (comparado com 7% nas mulheres). BRCA1 e BRCA2 são responsáveis pela maioria dos casos conhecidos de cancro da mama hereditário. No homem, o risco parece ser maior com o BRCA2, com uma estimativa de risco absoluto de 6% (100 vezes maior risco que a população geral masculina). A incidência de mutações BRCA varia baseada na etnia e história familiar. Dos homens com cancro da mama, até 14% tem uma mutação BRCA2; mutações BRCA 1 ocorrem muito raramente. Assim, todos os homens com cancro da mama devem ser orientados para consulta de Genética e para pesquisa de mutações BRCA. Outros genes que podem estar envolvidos, embora com risco baixo são: Gene supressor tumoral PTEN (phosphatase and tensin homolog), proteína tumoral p53 (TP53; síndrome de Li-Fraumeni), partner and localizer of BRCA2 (PALB2) e mismatch repair genes (Síndrome de Lynch).<sup>1,2</sup>
- **Alterações no ratio estrogénios-androgénios:** estimulação excessiva de estrogénios devido a terapias hormonais, disfunção hepática, obesidade, doença tiroideia ou condições hereditárias (síndrome de Klinefelter). Condições testiculares primárias como orquite, criptorquidia ou lesões testiculares podem levar a diminuição da produção de androgénios.<sup>1</sup>
- **Exposição a radiação ionizante.**

## 1. Apresentação

Tipicamente o diagnóstico ocorre em estádios mais avançados que na mulher provavelmente devido à raridade do diagnóstico, não sendo assim o diagnóstico mais suspeito e à ausência de exames de rastreio. No entanto, os registos mostram que a maioria é ainda diagnosticada em estádios precoces e só 3.8% se apresenta com doença metastática.<sup>3</sup>

A maioria apresenta-se com uma massa dura, indolor, normalmente subareolar com envolvimento do mamilo em cerca de 40-50%. Menos de 1% é bilateral. Pode estar associada a alterações cutâneas.<sup>1</sup>

## 2. Diagnóstico

A abordagem diagnóstica perante um homem com suspeita de cancro da mama é semelhante à observada na mulher, incluindo história e exame físico, mamografia e biópsia. O estadiamento obedece aos meus critérios observados na mulher.<sup>1</sup>

O subtipo histológico mais frequentemente diagnosticado é o carcinoma ductal invasor (85-90%) e raramente carcinoma lobular (1.5%). A raridade do carcinoma lobular deve-se à ausência de ácinos e lóbulos na mama masculina normal, embora esses possam ser induzidos num contexto de estimulação de estrogénios. Outros subtipos descritos incluem: carcinoma medular e papilar invasor (2% cada), mucinoso (1%) e doença de Paget (1%).

Carcinoma ductal *in situ* ocorre em menor proporção que nas mulheres e tende a surgir em idade mais avançada e de baixo grau.<sup>4</sup>

Em relação à imunohistoquímica, o cancro da mama é na grande maioria recetores hormonais positivos, incluído recetores de androgénio positivos. Um estudo mostrou 82% com recetores hormonais positivos/HER2 negativo<sup>1</sup>, 15% HER2 positivo e 4% com cancro da mama triplo negativo.<sup>3</sup>

## 3. Diagnóstico Diferencial

- Ginecomastia
- Pseudoginecomastia
- Infecção
- Lipoma
- Tumor de células granulares
- Fibromatose
- Doença metastática<sup>1,2,3</sup>

## 4. Doença não metastática

### Estadio precoce

A abordagem terapêutica é semelhante ao observado no cancro da mama na mulher. Existem no entanto algumas exceções. No homem com can-

cro da mama estadio precoce, mastectomia simples mais que cirurgia conservadora da mama é o procedimento habitual devido ao pequeno volume de tecido mamário.<sup>1</sup> Embora o papel da pesquisa de gânglio sentinela esteja bem estabelecida na mulher com gânglios clinicamente negativos, o seu papel no homem é menos robusto pela raridade do diagnóstico, mas pequenos reports mostram que é fiável. Naqueles com receptores hormonais positivos, sugere-se tamoxifeno mais que inibidores da aromatase (IA), dados os insuficientes dados que suportem o seu uso em monoterapia no homem e o maior número de efeitos secundários em associação com aLHRH.<sup>6,7,8</sup> Uma explicação para esta atividade diferencial de IA no homem pode dever-se ao facto deste não inibir a produção testicular de estrogénios, o que pode ser ultrapassado pela associação de aLHRH. Naqueles com contra-indicações para tamoxifeno, a opção terapêutica é IA em associação a aLHRH.<sup>1</sup>

Em relação à duração de terapêutica, e tendo em conta os resultados do ATLAS trial, sugere-se a manutenção da terapêutica com tamoxifeno por 10 anos naqueles com características de alto risco (ex. alto grau tumoral, envolvimento ganglionar, tamanho grande...) e com boa tolerância ao tratamento.<sup>8</sup>

As indicações para radioterapia no homem são semelhantes às do cancro da mama na mulher, estando indicada: apos cirurgia conservadora da mama, após mastectomia para doença T3 ou T4 especialmente se margens positivas ou envolvimento ganglionar. Em relação ao tratamento de quimioterapia, os mesmos princípios do tratamento de cancro da mama na mulher são também aplicados.<sup>6,7,8</sup>

### **Doença localmente avançada**

Tratada de forma similar à mulher com o mesmo estadio: quimioterapia neoadjuvante seguido de mastectomia se resposta suficiente.<sup>6</sup>

## **5. Doença metastática**

A abordagem da doença metastizada é semelhante à observada na mulher:

- Hormonoterapia

- Quimioterapia quando indicada (doença rapidamente progressiva, doença visceral extensa com iminente crise visceral, doença com receptores hormonais negativos).
- Naqueles com HER2 positivo está indicada a associação de terapêutica anti-HER2.

Em homens com indicação para tratamento com hormonoterapia sugere-se o uso de tamoxifeno ou IA com a LHRH em associação com inibidores das ciclinas. Após progressão da doença fulvestrant (em associação a inibidores das ciclinas se não previamente administrado) é uma opção.<sup>1,6,7,8</sup>

## 6. Prognóstico

Tem-se observado melhoria da mortalidade cancro-específica nos últimos 5 anos. No entanto, os homens parecem ter pior prognóstico que as mulheres com risco de morte 41% maior. A sobrevivência global aos 5 anos foi de 85% (versus 90% nas mulheres) e aos 10 anos 73% (versus 85%).<sup>1,2</sup> Os piores outcomes dos homens parecem estar relacionados com o atraso no diagnóstico, estadió mais avançado, idade mais avançada ao diagnóstico, comorbilidades ou até mesmo diferenças na biologia tumoral.<sup>3,4</sup>

## Referências / Bibliografia

1. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*; 378:2311 (2018).
2. Gucalp, A., Traina, T.A., Eisner, J.R. et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 173: 37. (2019).
3. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*; 24:1434. (2013).
4. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*; 137:678. (2002).
5. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, et al. Incidence and outcome of male breast cancer: an international population-based study. *J Clin Oncol*; 29: 4381– 6. (2011).
6. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat*; 103:11. (2007).
7. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol*; 73: 246– 54. (2010).
8. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*; 10:471. (2005).
9. Henriques Abreu M, Henriques Abreu P, Afonso N, Pereira D, Henrique R, Lopes C. Patterns of recurrence and treatment in male breast cancer: A clue to prognosis? *Int J Cancer*. 139(8):1715-20 (2016 Oct 15).

# SIGLAS - ACRÓNIMOS

**AKT** – Proteína cinase B

**aLHRH** – Análogo da hormona libertadora de gonadotrofina

**ALT** – alanina aminotransferase

**AMRO** – agentes modificadores da remodelação óssea

**AST** – aspartato aminotransferase

**BF** – bifosfonatos

**BHE** – Barreira hemato-encefálica

**BRCA** – Breast Cancer Gene

**CDK 4/6** – Cinasas dependentes das ciclinas 4 e 6

**CICr** – Clearance de creatinina

**CTCAE** – Common Terminology Criteria for Adverse Events

**DCIS** – carcinoma ductal in situ

**EBV** – vírus Epstein-Barr

**ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group

**EV** – endovenosos

**FISH** – Fluorescence in situ hybridization

**G** – Grau

**HER2** – Human Epidermal growth factor Receptor 2

**HHV-4** – herpesvírus humano 4

**HPV** – vírus do papiloma humano

**HR** – Hazard ratio

**HT** – Hormonoterapia

**IA** – Inibidor da aromatase

**IARC** – International Association Research Cancer

**IC** – Intervalo de confiança

**IGF-1** – Insulin Growth Factor-1

**IHC** – imunohistoquímica

**ILD** – Intervalo livre de doença

**IMC** – Índice de massa corporal

**(m)OS** – (median) overall survival (sobrevivência global)

**(m)PFS** – (median) progression-free survival (sobrevivência livre de progressão)

**mTOR** – alvo da rapamicina nos mamíferos

**NA** – não alcançada

**ND** – não disponível

**NHANES** – National Health and Nutrition Examination Survey  
**PI3K** – Fosfatidilinositol 3-cinase  
**Rb** – Retinoblastoma  
**RCT** – ensaio clínico randomizado  
**RECIST** – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
**RH** – receptores hormonais  
**RMN** – ressonância magnética  
**SBRT** – Radioterapia estereotáxica corporal  
**SEER** – Surveillance, Epidemiology and End Results  
**SFO** – Supressão da função ovárica  
**SG** – Sobrevivência global  
**SISH** – Silver in situ hybridization  
**SLP** – Sobrevivência livre de progressão  
**SNC** – Sistema Nervoso Central  
**TC** – tomografia computadorizada  
**T-DM1** – Trastuzumab Emtansina  
**TTP** – Time to progression  
**VE** – Ventrículo esquerdo



