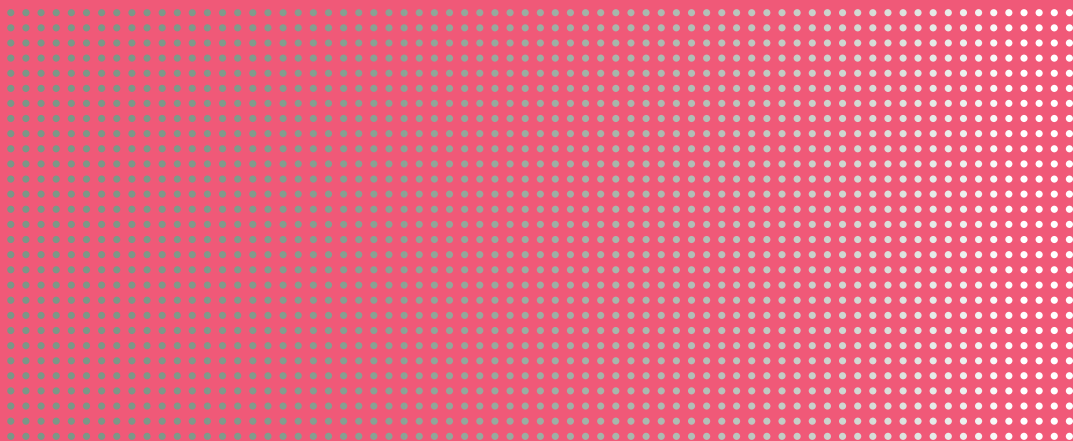




COORDENADORA: FÁTIMA CARDOSO



100 Perguntas chave no CANCRO DA MAMA - 2.^a Edição



U



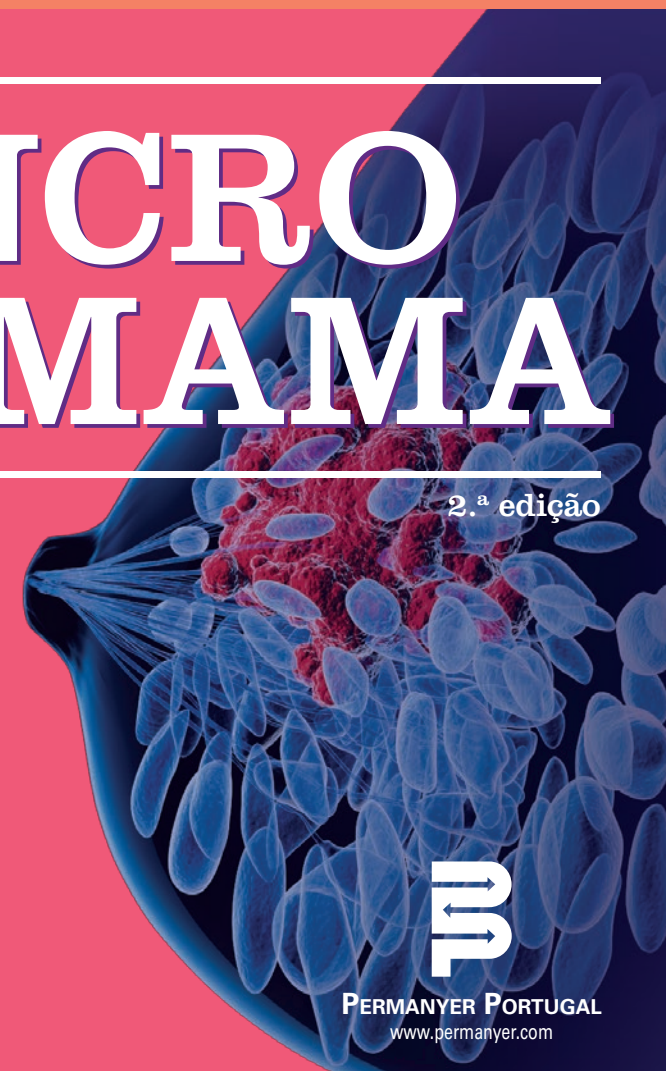
100

Perguntas chave no

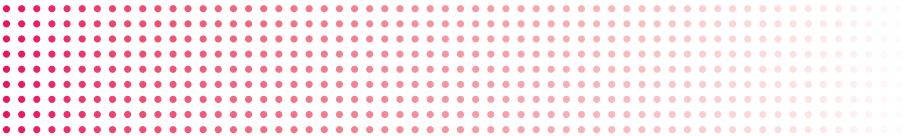
CANCRO DA MAMA

COORDENADORA:
FÁTIMA CARDOSO

2.^a edição



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



100

Perguntas Chave no

CANCRO DA MAMA

COORDENADORA:
FÁTIMA CARDOSO

2.ª Edição



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2017 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81

Fax: 21 330 42 96

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO

Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN da colecção: XXXXXXXXXX

ISBN: XXXXXXXXXX

Dep. Legal: XXXXXXXXXX

Ref.: 2935BP161

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Índice

Prefácio	VII
<i>F. Cardoso</i>	
Capítulo 1	
Caraterização e classificação em subtipos do carcinoma da mama (cancro da mama)	1
<i>S. André</i>	
Capítulo 2	
Papel das técnicas de imagem ao longo do espectro do cancro da mama	8
<i>C. Silva Loewenthal e J.C. Marques</i>	
Capítulo 3	
Tratamento cirúrgico do cancro da mama	16
<i>D. Pinto, P. Gouveia e M.J. Cardoso</i>	
Capítulo 4	
Impacto da radioterapia no tratamento do cancro da mama precoce e metastático	22
<i>A.L. Vasconcelos e H. Pereira</i>	
Capítulo 5	
Cancro da mama HER2 positivo	33
<i>J.M. Ribeiro, B. Sousa e F. Cardoso</i>	
Capítulo 6	
Cancro da mama triplo negativo	41
<i>H. Gervásio, J.V. Paulo, J.L. Coelho, S.A. Braga, M.V. Batista e T. Matias</i>	
Capítulo 7	
Tratamento sistémico do cancro da mama luminal/HER2 negativo	53
<i>N. Afonso e M.R. Dionísio</i>	
Capítulo 8	
O osso como alvo no tratamento do cancro da mama	63
<i>A.R. Ferreira, I. Vendrell e L. Costa</i>	
Capítulo 9	
Cancro hereditário da mama: testes genéticos, aconselhamento e seguimento de portadores	72
<i>S. Castedo e M.J. Cardoso</i>	
Capítulo 10	
Papel crucial da psico-oncologia e da enfermagem oncológica	79
<i>S. Pedro e L. Travado</i>	

Autores

Ana Luísa Vasconcelos

*Serviço de Radioterapia
Hospital Santa Maria, CHLN
SAMS Centro Clínico
Lisboa*

Arlindo R. Ferreira

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital de Santa Maria, CHLN
Lisboa*

Berta Sousa

*Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Cristina Silva Loewenthal

*Hospital da Luz
Departamento de Medicina Nuclear
Lisboa*

David Pinto

*Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Fátima Cardoso

*Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Helena Gervásio

*Serviço de Oncologia Médica
CUF Viseu
Ranhados*

Helena Pereira

*Departamento de Radioterapia
Instituto de Português de Oncologia Francisco
Gentil, EPE
Porto*

Inês Vendrell

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital de Santa Maria, CHLN
Lisboa*

José Luís Coelho

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital de Santa Maria, CHLN
Lisboa*

Joana M Ribeiro

*Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

José Carlos Marques

*Hospital da Luz
Departamento de Medicina Nuclear
Lisboa*

Judy V. Paulo

*Serviço de Oncologia Médica
Instituto Português Oncologia de Coimbra
Francisco Gentil, EPE.
Coimbra*

Luís Costa

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital de Santa Maria, CHLN
Lisboa*

Luzia Travado

*Psicóloga Clínica e da Saúde
Área da Saúde especializada
em Psico-oncologia
Serviço de Psico-oncologia
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Maria João Cardoso

*Responsável de Cirurgia de Mama
Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Professora Auxiliar Convidada,
NOVA Medical School
Lisboa*

Marta Vaz Batista

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital Professor Doutor Fernando
Fonseca, EPE
Amadora*

Maria Rita Dionísio

*Serviço de Oncologia
Centro Hospitalar Lisboa Norte
Lisboa*

Noémia Afonso

*Serviço de Oncologia
Centro Hospitalar e Universitário
do Porto
Porto*

Pedro Gouveia

*Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Saudade André

*Responsável do Laboratório de Citologia
IPOLFG - Serviço de Anatomia Patológica
Lisboa*

Sérgio Castedo

*Professor Associado de Genética Médica
Faculdade de Medicina do Porto
Responsável da Unidade de Diagnóstico
Genético – IPATIMUP/i3S
Unidade de Avaliação de Risco e Diagnóstico
Precoce
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa
Consulta de Oncogenética
Hospital de São João
Porto*

Sofia A. Braga

*Serviço de Oncologia Médica
Hospital Professor Doutor Fernando
Fonseca, EPE
Amadora
NOVA Medical School
Lisboa*

Susana Pedro

*Enfermeira Especialista em Oncologia
Enfermeira Chefe da Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa*

Teresa Matias

*Estudante PhD em Cancro de Mama Triplo
NegaVvo
CEDOC
NOVA Medical School
Lisboa*

Abreviaturas

α/β	alfa/beta	cTNM	estádio clínico TNM
18F-FDG	fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18	DBT	<i>digital breast tomosynthesis</i>
3DRT	RT externa parcial conformacional	DCIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
4DRT	radioterapia 4D	DFS/OS	<i>endpoints</i> de longa duração
ABCSG-18	Anthracyclines in Early Breast Cancer	DFS/OS	sobrevivência livre de doença
AC/Ec	doxorubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida	DGPI	diagnóstico genético pré-implantação
AC/Ec	docetaxel ou adriamicina, ciclofosfamida	DMO	densidade mineral óssea
ADN	ácido desoxirribonucleico	DTC	células tumorais disseminadas
AINE	anti-inflamatórios não-esteroides	EarLEE-1	ribociclib durante dois anos associado a TE
AMRO	agentes modificadores da remodelação óssea	EBCTCG	adjuvante com letrozol
APBI	hipofracionamento e irradiação parcial da mama		Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
APHINITY	(estudo)	EC	epirrubicina e ciclofosfamida
ARN	ácido ribonucleico	ECE	extensão extracapsular
ARNE	angiografia de radionúclidos em equilíbrio	EE	eventos esqueléticos
ASCO	American Society of Clinical Oncology	EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
ATERNATIVE	(estudo)	EMA	European Medicines Agency
ATLAS	Adjuvant Tamoxifen Long Against Shorter	EMILIA	(estudo)
aTTom	adjuvant Tamoxifen To offer more	EONS	The European Oncology Nursing Society
AZ	ácido zoledrónico	EP	<i>EndoPredict</i>
AZ QT	síndrome do QT longo	ESMO	European Society for Medical Oncology
BCI	<i>Breast Cancer Index</i>	EUA	Estados Unidos da América
BI-RADS	<i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i>	EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
BL1	tipo-basal 1/Basal-like 1	EV	endovenoso
BL2	tipo-basal 2/Basal-like 2	FA	marcador de formação óssea
BLES	biópsia assistida por vácuo e sistemas que permitem a remoção de lesões com radiofrequência	FDA	Food and Drug Administration
BLIA	imunoativado do tipo basal	FEC	5-fluorouracilo, epirrubicina e ciclofosfamida
BLIS	imunossuprimido do tipo basal	FEVE	valores limítrofes de fração de ejeção
BP	bifosfonatos	FIRST	ventricular esquerda
BT HDR	braquiterapia de alta taxa de dose		Fulvestrant fIRst-line Study comparing
BT PDR	braquiterapia Pulsada	FRAX®	endocrine Treatments
CAP	College of American Pathologists	G1	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
CBT	terapia cognitivo-comportamental	GEICAM	grau 1
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>		Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
CEREBEL	(estudo)	GPA	<i>Graded Prognostic Assessment</i>
CHER-LOB	<i>Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast cancer</i>	G5	gânglio sentinela
CK	citoqueratinas	HER2	<i>human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
CLEOPATRA	(estudo)	HERA	<i>Herceptin Adjuvant</i>
CM	cancro da mama	HIC	hipertensão intracraniana
CM RH+	CM com expressão de recetores estrogénios	HR	<i>hazard ratio</i>
CMTN	cancro da mama triplo negativo	HT	hormonoterapia
CNPMA	Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida	IA	inibidores da aromatase
CTC	células tumorais circulantes	IBC	cancro inflamatório da mama
CTNeobc	Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer	IC	intervalo de confiança
		iCDK 4/6	inibidores das ciclinas 4 e 6
		iDFS	sobrevivência livre de doença invasiva
		IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
		IGRT	radioterapia de imagem guiada

IHC4	avaliação por imunocitoquímica de quatro biomarcadores	QTNA	quimioterapia neoadjuvante
IHQ	imuno-histoquímica	RA	receptor de androgénio
III SOLE	Study of Letrozole Extension	RANK	<i>receptor activator of nuclear factor κ b</i>
IK	Índice de Karnowsky	RANKL	ligando do fator nuclear κ
IM	imunomodelador	RE	recetores de estrogénios
IMRT	radioterapia de intensidade modulada	RH	recetores hormonais
IORT	radioterapia intraoperatória	RH	recetores hormonais
LABC	cancro localmente avançado da mama	RH+	doença com recetores hormonais positivos
LAR	luminal com expressão do RA/luminal-recetor de androgénio	RL	recidiva local
LCIS	lesões puras de carcinoma lobular <i>in situ</i>	RM	ressonância magnética
LHRH	<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>	RNA	ácido ribonucléico
LOE	<i>level of evidence</i>	ROR	risco de recorrência (<i>risk of recurrence</i>)
M	ausência ou presença de disseminação metastática à distância	RP	recetores de progesterona
MA.31	(estudos)	RS	<i>Recurrence Score®</i>
MAP	<i>Molecular Analyses for Personalized Medicine</i>	RT	radioterapia
MARIANNE	(estudo)	RT	radioterapia
MBC	cancro metastático da mama	RT-PCR	reação da transcriptase inversa seguida de reação em cadeia de polimerase
mCMTN	CMTN metastizado	Rx	raio x
MDACC	MD Anderson Cancer Center	SC	subcutâneo
MES	mesenquimatoso	SESPM	Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
MLPA	<i>Multiplex Ligation Probe Amplification</i>	SG	sobrevivência global
MS	MES com células estaminais	SG	sobrevida global
MSL	<i>Mesenchymal stem-like</i>	SIB	técnicas de <i>boost</i> integrado
N	metástases nos gânglios linfáticos regionais	SISH	técnica de hibridação <i>in situ</i>
N+	gânglios linfáticos regionais positivos	SLD	sobrevivência livre de doença
NA	neoadjuvante	SLP	sobrevivência livre de progressão
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	SLR	sobrevida livre de recidiva
NCI	National Cancer Institute	SNC	sistema nervoso central
Neo-ALLTO	<i>Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation</i>	SOE	sem outra especificação
NF	neutropenia febril	SOFT	Suppression of Ovarian Function Trial
NGS	<i>next generation sequencing</i>	T	tumor primário
NHSBSP	<i>National Health Service Breast Screening Programme</i>	T1_{a,b}	tumores com menos de 1 cm
NOC	normas de orientação clínica	TC	tomografia computadorizada
NQF	National Quality Forum	TC	docetaxel e ciclofosfamida
NTX	marcador de degradação óssea	TCH	docetaxel, carboplatina, trastuzumab
OAR	órgãos de risco	T-DM1	trastuzumab conjugado com a quimioterapia emantinsine
OMS	Organização Mundial da Saúde	TE	terapêutica endócrina
OPTIMIZE-2	(estudo)	TEXT	Tamoxifen and Exemestane Trial
OS	sobrevivência global	TGFβ	fator de transformação de crescimento (estudo)
PALLAS	palbociclib durante dois anos em associação a TE adjuvante com letrozol	TH3RESA	<i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
PALOMA-1	(estudo)	TIL	triplo negativo
PAM50	(teste)	TN	LAR, MES, MES do tipo estaminal, basal 1, basal 2 e imuno-modulatório
PARP	inibidor da poliadenosina difosfato-ribose polimerase	TNBCtype	LAR, MES, tipo-basal 1 (BL1) e tipo-basal 2 (BL2)
pCR	<i>pathologic complete response/resposta patológica completa</i>	TNM	triplo negativo
PET-TC	tomografia computadorizada de emissão de positrões	Trop	<i>Tumor-associated calcium signal transducer 2</i>
PFS	sobrevivência livre de progressão	TTP	tempo para progressão
PHARE	<i>Protocol of Herceptin Adjuvant with Reduced Exposure</i>	UICC	The Union for International Cancer Control
pTNM	estádio patológico TNM	VEGF	vascular endothelial factor
QT	quimioterapia	VELVET	(estudo)
QTA	Quimioterapia adjuvante	VMAT	<i>volumetric modulated arc therapy</i>
		WBI	irradiação total da mama
		WBRT	irradiação cerebral total
		Z-FAST	(estudo)
		ZO-FAST	(estudo)

Prefácio

O tratamento do cancro da mama está em constante evolução. Novos conhecimentos nas áreas da biologia tumoral, biomarcadores, novos tratamentos, bem como qualidade de vida e «*survivorship*» são publicados anualmente.

A multidisciplinaridade e o trabalho em equipa têm um papel central e indispensável, sem os quais nenhum doente com cancro da mama poderá ser adequadamente e eficazmente tratado.

As recomendações internacionais, baseadas na evidência existente, são outro dos pilares da oncologia atual, devendo ser implementadas no tratamento diário dos doentes oncológicos com doença precoce e avançada.

Simultaneamente, os conhecimentos adquiridos através de ensaios clínicos realizados em populações de doentes têm necessariamente de ser adaptados a cada doente individualmente, de acordo com vários fatores, não só biológicos mas também físicos (por exemplo, comorbilidades, idade biológica, performance *status*), psicológicos, socioeconómicos e, de grande importância, as suas preferências. Só assim atingiremos, num futuro próximo, a grande ambição de proporcionar uma medicina verdadeiramente personalizada.

Nem sempre é fácil ao clínico manter-se atualizado, adquirindo e consolidando toda a nova informação.

Este livro pretende facilitar essa tarefa, resumindo de forma prática e objetiva, as principais questões que se levantam durante a abordagem diagnóstica e terapêutica do cancro da mama.

Por a sua 1ª edição ter sido tão bem recebida, decidimos lançar uma 2ª edição com os conteúdos revistos e atualizados.

Agradecemos a todos os autores terem aceitado novamente este desafio, procurando responder de forma clara e instrutiva às perguntas colocadas, percorrendo todo o percurso de um doente com cancro da mama, desde a biologia e diagnóstico, tratamento locorregional e sistémico da doença precoce e avançada, até aos papéis essenciais do apoio psicológico e de enfermagem especializada, adicionando um importante capítulo sobre cancro da mama hereditário e risco genético.

Esperamos que este livro possa ser do vosso agrado e servir como uma ferramenta útil de apoio à prática clínica de todos os profissionais envolvidos no cuidado de doentes com cancro da mama.

Dra. Fatima Cardoso

*Diretora, Unidade de Mama
Centro Clínico Champalimaud
Lisboa, Portugal*

Caraterização e classificação em subtipos do carcinoma da mama (cancro da mama)

S. André

COMO SE CLASSIFICA O CANCRO DA MAMA?

O que habitualmente é designado por cancro da mama refere-se a uma neoplasia epitelial maligna, o carcinoma da mama (CM), com capacidade de disseminação/metastização. É a neoplasia mais comum em mulheres (23% de todos os carcinomas na mulher), sendo que, em todo o mundo, todos os anos, mais de 1,6 milhões de mulheres são diagnosticadas com CM. O CM masculino representa 1% de todos os CM, sendo 13.000 os casos estimados por ano, em todo o mundo. A incidência do CM aumenta com a idade e o prognóstico é bom se detetado em estadios iniciais. No entanto, quando metastizado, é virtualmente incurável, sendo a segunda causa de morte por neoplasias na mulher. O CM caracteriza-se sobretudo pela marca da heterogeneidade clínica, morfológica e molecular, sendo indispensável a classificação em subtipos.

O CM é classificado em subtipos pelo exame anátomo-patológico (efetuado por médicos com a especialidade de Anatomia Patológica) segundo o tipo histológico (classificação da Organização Mundial da Saúde [OMS])¹, o grau histológico (sistema de Elston & Ellis)² e o estágio/sistema TNM (American Joint Committee on Cancer [AJCC]/The Union for International Cancer Control [UICC])³. A classificação molecular é complementar à classificação anátomo-patológica.

O QUE É O TIPO HISTOLÓGICO?

Na classificação histológica da OMS¹, cuja primeira edição surge em 1968, é avaliado o padrão histológico da neoplasia ao microscópio ótico. A variedade de padrões histológicos traduz a heterogeneidade morfológica do CM. No entanto, o tipo histológico mais frequente, o carcinoma invasivo sem outra especificação ou sem tipo especial (NOS), que compreende entre 40 a 75% dos casos de CM, engloba neoplasias clínicas e morfológicamente heterogêneas e cujo prognóstico depende de múltiplas variáveis. O segundo tipo histológico mais frequente em mulheres é o carcinoma lobular invasivo (5-15%), que tem características clínicas próprias, nomeadamente em relação à metastização, mas cujo prognóstico global não difere muito do carcinoma invasivo NOS. Existem tipos histológicos menos frequentes que se consideram, por si só, indicadores de prognóstico. Como exemplos de tipos histológicos indicadores de bom prognóstico citamos o carcinoma mucinoso puro, o carcinoma tubular, o carcinoma cribriforme invasivo e o carcinoma adenoide-cístico¹. Pelo contrário, alguns carcinomas metaplásicos estão associados a mau prognóstico. Como exemplos de tipos histológicos indicadores de mau prognóstico, citamos alguns carcinomas metaplásicos.

O QUE É O GRAU HISTOLÓGICO?

O grau histológico (Elston & Ellis²) avalia a diferenciação do CM e tem valor preditivo da

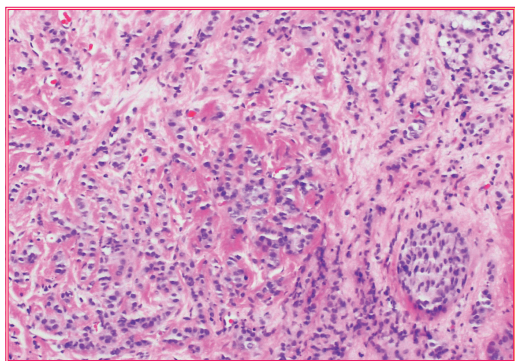


Figura 1. Carcinoma invasivo da mama, sem tipo especial e moderadamente diferenciado (G2).

terapêutica e valor prognóstico. Utiliza um score baseado na soma dos valores de três características histológicas: formação de ductos (valor 1 – >75% do tumor; valor 2 – entre 10 e 75%; valor 3 – < 10%); pleomorfismo nuclear (valor 1 – núcleos pequenos, regulares, uniformes; valor 2 – aumento moderado de tamanho e forma dos núcleos; valor 3 – variação marcada do tamanho e forma dos núcleos) e número de mitoses (valor 1 – entre 0 e 5; valor 2 – entre 6 e 10 e valor 3 – > 11). Assim, o CM classifica-se em grau 1 (G1) – Bem diferenciado (score 3-5); grau 2 (G2) – Moderadamente diferenciado (score 6-7) e grau 3 (G3) – Pouco diferenciado (score 8-9)². O carcinoma G1 considera-se de bom prognóstico e o G3 de pior prognóstico, embora possa ter boa resposta à quimioterapia. Do mesmo modo que o tipo histológico mais frequente, o grau histológico mais frequente, o moderadamente diferenciado (G2) engloba um grupo heterogêneo de carcinomas com diferente prognóstico e resposta variável à terapêutica (Fig. 1).

O QUE É O SISTEMA TNM?

O sistema TNM³ (estádio anatómico), baseado na maior dimensão do tumor primário (T), na ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e na ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M), permite o estadiamento do CM. A classificação nos

diferentes estádios é o fator mais importante na determinação da terapêutica e do prognóstico. O estágio clínico (cTNM) é estabelecido antes da terapêutica e determinado pelo exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos. O estágio patológico (pTNM) é determinado após cirurgia pela avaliação morfológica da peça operatória e eventual biópsia ou excisão de metástases. A primeira edição da classificação TNM data de 1977 e, da mesma maneira que a classificação da OMS, tem tido atualizações sucessivas. Na edição de 2017 (oitava edição), além do estágio anatómico (classificação TNM clássica), é considerado o estágio prognóstico, que incorpora «fatores prognósticos necessários» como o grau histológico, o *status* do *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER2), dos recetores de estrogénios (RE) e de progesterona (RP) e o Oncotype DX® em carcinomas pT1-2 pN0 M0 RE+ HER2-. Integra também «fatores de prognóstico adicionais recomendados», como as células tumorais circulantes (CTC) (método de deteção aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) – Celltracks® Autoprep®), as células tumorais disseminadas (DTC), a avaliação por imunohistoquímica do Ki67 e a utilização de assinaturas multigenes (IHC4, Mammaprint, PAM50 [Prosigna], Breast Cancer Index e Endopredict)³.

O QUE É A CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CANCRO DA MAMA?

No ano 2000, a tecnologia dos *microarrays* de ácido desoxirribonucleico (ADN) permitiu o surgimento da classificação molecular do CM^{4,5}. Esta classificação estabeleceu subtipos biológicos distintos, baseados no padrão de expressão genética. Assim, a análise de genes que variavam mais entre tumores do que entre amostras do mesmo tumor («genes intrínsecos») revelou a existência de cinco subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, «enriquecido em HER2», de células basais e «idêntico a mama normal»). Em 2009, o teste prognóstico/assinatura multigenes PAM50, que integra um conjunto de 50 genes, permitiu a classificação nos subtipos intrínsecos Luminal A, Luminal B, «enriquecido em

Tabela 1. Subtipos clinicamente definidos do cancro da mama

Luminal A-like	Luminal B-like	HER2-like HER positivo	Basal-like (triplo negativo)
Prognóstico favorável	Prognóstico desfavorável	Geralmente G3	Geralmente G3
G1 ou G2 RE e RP «altos» HER2 negativo Ki-67 «baixo»	G2 ou G3 RE/RP «baixos» HER2 negativo Ki-67 «alto»	RE e RP negativos ou positivos Ki-67 «alto»	RE e RP negativos HER2 negativo Ki-67 «alto»

Adaptado de American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer. 2017.

ERBB2» e «de células basais», com impacto prognóstico e informação preditiva relativamente à eficácia da hormonoterapia, da terapêutica alvo anti-HER2 e da quimioterapia neoadjuvante^{3,4,5}.

QUAL O VALOR DA IMUNO-HISTOQUÍMICA NA CLASSIFICAÇÃO EM SUBTIPOS CLINICAMENTE DEFINIDOS DE CANCRO DA MAMA?

Existem inúmeros fatores avaliáveis por imuno-histoquímica que são considerados na literatura com valor preditivo e prognóstico. No entanto, apenas a expressão dos RE, dos RP, a sobre-expressão do ERBB2/HER2 complementada pela pesquisa da amplificação e a expressão da proteína Ki-67, são avaliados por rotina aquando do diagnóstico anatomopatológico em todos os casos de carcinomas invasivos. Permitem a classificação em «subtipos clinicamente definidos de CM» (Luminal A-like, Luminal B-like, HER2-like (HER2 positivo) e Basal-like (triplo negativo) e, no estado atual da arte, são fatores preditivos de terapêutica e fatores prognósticos do CM^{3,6} (Tabela 1).

A avaliação imuno-histoquímica dos RE e dos RP é feita por estimativa da percentagem de núcleos marcados. Uma percentagem de células neoplásicas positivas para RE e para RP > 1% considera-se como indicadora de resposta à terapêutica hormonal, segundo as orientações publicadas em 2010 pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) and College of American Pathologists (CAP)⁷. No entanto, um estudo publicado em 2013, em que se compararam os «subtipos intrínsecos»

avaliados por imuno-histoquímica e por estudo genético (subtipo molecular), concluiu que os CM com baixa percentagem de células positivas têm características mais idênticas aos tumores recetores hormonais (RH) negativos do que aos tumores RH positivos, dado 88% destes tumores serem HER2+ ou de tipo basal e que apenas os tumores com positividade ≥ 10% se classificavam com subtipo Luminal A⁸.

Considera-se que a avaliação dos RH por imuno-histoquímica é preferível à avaliação por qRT-PCR (exemplo: Oncotype DX®) pela maior sensibilidade a vantagens adicionais como a preservação da morfologia, a identificação de componentes benignos intercalados com o carcinoma, menor custo e maior rapidez de execução⁶.

A determinação do oncogene HER2 segue as recomendações da American Society of Clinical Pathology/CAP de 2013⁹. A sobre-expressão de HER2 por imuno-histoquímica é avaliada pela intensidade de marcação e o tipo de marcação (completa ou incompleta) da membrana citoplasmática. O resultado pode ser negativo (ausência completa de marcação ou marcação incompleta, fraca em ≤ 10% das células), 1+ (marcação incompleta e fraca > 10% das células), 2+ (marcação circunferencial incompleta e/ou fraca/moderada > 10% das células ou marcação completa, circunferencial e intensa ≤ 10% das células) e 3+ (marcação completa, circunferencial e intensa > 10% das células). Os negativos e 1+ são interpretados como ausência de sobre-expressão e os casos 3+ como tendo sobre-expressão inequívoca. Todos os casos com marcação 2+ são reavaliados

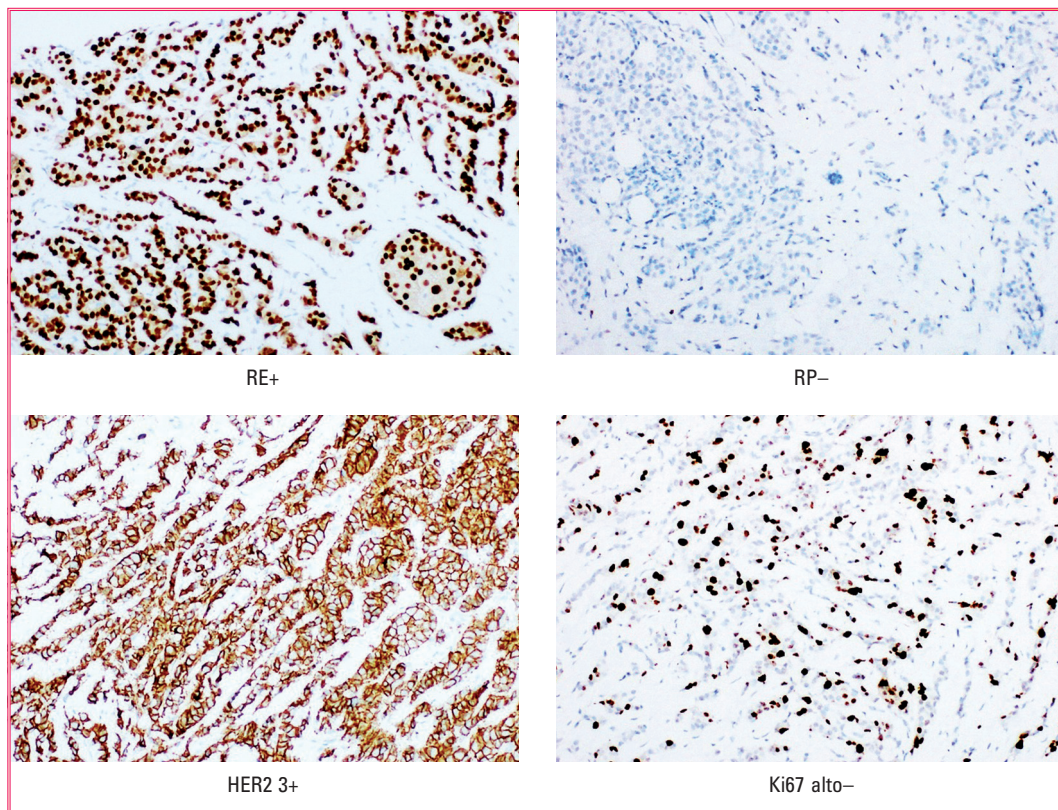


Figura 2. Padrão imuno-histoquímico: carcinoma invasivo, recetores de estrogénios positivo (RE+), recetores de progesterona negativo (RP-), HER2 positivo 3+ e Ki-67 alto (HER2-like).

por técnica de hibridação *in situ* (SISH). Na avaliação da amplificação do HER2 por SISH é calculada a razão entre o número de cópias do gene e o número de cópias do cromossoma 17 (contagem de 20 células adjacentes). Esta razão deve ser ≥ 2 , ou a média do número de cópias do *HER2* isoladamente tem de ser ≥ 6 para que a neoplasia seja considerada positiva. O carcinoma é negativo se o *ratio* for < 2 ou a média do número de sinais do *HER2* for < 4 . Um resultado equívoco define-se como uma razão < 2 com uma média de cópias de *HER2* ≥ 4 e < 6 . Sempre que o resultado for equívoco devem contar-se 40 células adicionais. Após esta contagem, considera-se que há amplificação quando a razão for $\geq 2,0^9$.

A expressão da proteína Ki-67, avaliada pela percentagem de núcleos marcados por imuno-

-histoquímica, destina-se a estimar a fração de células em proliferação. O Ki-67 está associado com vários parâmetros histopatológicos, nomeadamente com o grau, relaciona-se com a resposta à quimioterapia e, em alguns estudos, tem valor prognóstico independente. A falta de estandardização, sobretudo no método de leitura, aliada à heterogeneidade intratumoral da proliferação em grande percentagem dos CM, determinam a fraca reprodutibilidade entre diferentes patologistas na avaliação do Ki-67¹⁰. Tem existido também ambiguidade relativamente ao *cut-off* a considerar como valor preditivo. A classificação TNM de 2017 considera o Ki-67 como «fator prognóstico recomendado»³ (Fig. 2).

O CM triplo negativo (TN), caracterizado pela ausência de expressão de RH e de HER2, é uma

entidade heterogénea que engloba os carcinomas Basal-like. Não existe terapêutica-alvo eficaz e, na maioria dos casos, associa-se a mau prognóstico, embora inclua um subtipo histológico de bom prognóstico – o carcinoma adenoide-cístico. Segundo as recomendações da *15th St Gallen International Breast Cancer Conference 2017*¹¹, o infiltrado inflamatório denso (*tumor infiltrating lymphocytes* [TIL]) é particularmente significativo como fator preditivo de resposta à quimioterapia neoadjuvante no CM TN e nos CM HER2+, devendo, nestes casos, fazer parte do diagnóstico anatomopatológico.

O QUE SÃO TESTES GENÓMICOS/ ASSINATURAS GENÓMICAS/ ASSINATURAS DE PROGNÓSTICO?

Os testes genómicos, assinaturas genómicas ou assinaturas de prognóstico são recomendados para complementar os critérios clinicopatológicos em doentes com CM na decisão de efectuar ou não quimioterapia adjuvante⁵.

Existem vários testes genómicos disponíveis comercialmente, dos quais citamos apenas três: Oncotype DX®, Mammaprint® e Prosigna (PAM50)¹³. O Oncotype DX® está validado em doentes com CM pT1-2 pN0 M0 RH+ ERBB2/HER2-, embora, do mesmo modo que os testes citados restantes, também tenha valor prognóstico em doentes com 1 a 3 gânglios metastizados. Avalia-se em tecido fixado em formol e embebido em parafina, segundo uma técnica de reação da transcriptase inversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR). Integra 21 genes (16 genes relacionados com o CM e 5 genes de referência) e fornece um resultado numérico que se correlaciona com a probabilidade de recidiva da doença em cinco anos – *Recurrence Score*® (RS) e com a probabilidade do benefício de adicionar quimioterapia à terapêutica hormonal. Com base neste teste pode recomendar-se apenas terapêutica hormonal em RS baixos, evitando os efeitos secundários e os custos económicos da quimioterapia⁴. A sua utilidade é descrita como limitada em alguns subtipos histológicos como os CM com diferenciação neuroendócrina ou nos bem diferenciados (G1),

como os tubulares, assim como nos CM com hiperplasticidade do estroma¹².

O Mammaprint® é um teste genómico idêntico, mas baseado na expressão de 70 genes associados com a recorrência: baixo risco (< 10%) versus alto risco num período de 10 anos. Pode avaliar-se em TFFEP ou em tecido não fixado. Da mesma forma que o Oncotype DX® foi (e continua a ser) validado em ensaios clínicos.

O Prosigna (PAM50) baseia-se na expressão de 50 genes a nível do mRNA e usa um *score* numérico de 0 a 100 (baixo risco: 0-40; risco intermédio: 41-60; e alto risco: 61-100) que se correlaciona com a probabilidade de recorrência aos 10 anos. Também foi correlacionado com recorrência tardia pós terapêutica endócrina adjuvante.

Estes testes são incluídos no estadiamento prognóstico da oitava edição das orientações de estadiamento TNM, o Oncotype DX® com AJCC nível de evidência I, os dois restantes com AJCC nível de evidência II³.

OMICS – QUAL O SIGNIFICADO?

O neologismo do sufixo «*omics*» integra áreas de estudo da biologia como a genómica, a transcriptómica, a epigenómica, a proteómica e a metabolómica¹⁴.

A genómica estuda a organização molecular do ADN. Depois de completar o sequenciamento do genoma de organismos, a investigação está atualmente focada na determinação das funções de genes. A transcriptómica concentra-se na recolha de moléculas de ácido ribonucleico (ARN) transcritas a partir do genoma. Em uma única célula humana, cerca de metade de todos os genes podem ser expressos, e um total de entre 25.000 e cerca de 30.000 genes são expressos no corpo humano. A estimativa do número total de transcritos destes genes em diferentes tipos de células é de 134,135. Enquanto alguns genes são expressos apenas como 0,3 cópias por célula, outros têm até 9.417 transcritos. A epigenómica estuda os fatores que influenciam a maneira como os genes se exprimem. A proteómica utiliza a espetrometria de massa, eficaz na separação e análise de proteínas

em larga escala, com o objetivo de caracterizar o conjunto de proteínas codificadas por um genoma, expressas numa célula, tecido ou organismo, numa determinada situação e num determinado tempo. A metabolómica visa identificar e quantificar o conjunto de metabólitos produzidos e/ou modificados numa célula, fluido biológico, tecido ou organismo, sendo estas substâncias consideradas os produtos finais dos processos celulares. Pode ser usada para avaliar as mudanças metabólicas que acompanham o crescimento tumoral, a redução de apoptose e aumento na proliferação. A caracterização da resposta do perfil metabólico do paciente aos agentes quimioterápicos poderá num futuro próximo, conduzir a estratégias mais efetivas e personalizadas para conter o crescimento tumoral.

A visão conjunta de todas estas áreas da biologia avaliadas por diferentes metodologias, que integram a imuno-histoquímica, a técnica de RT-PCR, a hibridação *in situ*, a biopsia líquida e os sequenciadores de nova geração, poderá, num futuro próximo, permitir a construção de uma estratégia útil para a terapêutica individualizada do CM, baseada no progresso tumoral e não apenas no tipo de tumor^{5,11}.

NOVAS TECNOLOGIAS – QUAL O PAPEL DO DEEP GENE SEQUENCING?

A sequenciação é o processo de determinar a ordem de nucleotídeos de uma molécula de ADN ou ARN, ou de aminoácidos de uma proteína, que resulta numa representação linear simbólica conhecida como sequência, a qual sucintamente resume a estrutura da molécula sequenciada. As novas tecnologias de sequenciação, denominadas de tecnologias de sequenciação de nova geração (*next generation sequencing* [NGS]), começaram a ser comercializadas em 2005, e estão a evoluir rapidamente e a revolucionar a compreensão das neoplasias, nomeadamente do CM. Enquanto um sequenciador de eletroforese processa, no máximo, 96 fragmentos de ADN de cada vez, os sequenciadores de nova geração podem ler até bilhões de fragmentos ao mesmo tempo. Com os

sequenciadores de nova geração é possível a caracterização da totalidade do genoma, do transcrito e do epigenoma. A sequenciação repetida da mesma região (*deep gene sequencing*) é necessária para identificar mutações tumorais difíceis de identificar devido a fatores como a contaminação por células normais e a heterogeneidade tumoral. Um tumor que contém 50% de tecido normal exige o dobro «da profundidade da sequenciação» para detetar as mutações com a mesma confiança que uma amostra de tumor 100% puro. Quantos mais clones presentes mais «profunda» é a sequenciação necessária para representar cada tipo clonal adequadamente ou para detetar os clones representativos de 1% do tumor original, que têm potencial para se tornarem o clone predominante nas recidivas resistentes à terapêutica.

Para acompanhar o progresso da biologia molecular é fundamental o desenvolvimento de ferramentas de bioinformática e métodos estatísticos para a análise computadorizada dos dados obtidos. A existência crescente de bases de dados computadorizados dá resposta ao aumento de experiências levadas a cabo pela sequenciação.

O conhecimento cada vez mais profundo do CM obtido pela sequenciação é um fator importante no desenvolvimento e implementação da terapêutica personalizada. A terapêutica-alvo com trastuzumab nos CM com sobre-expressão e/ou amplificação do *ERBB2/HER2* induz frequentemente resistência à terapêutica, cujo mecanismo não é completamente conhecido. Os estudos que comparam o perfil mutacional durante a terapêutica com o perfil mutacional do CM original podem contribuir para o conhecimento da resistência a terapêuticas-alvo. Podem ainda ser identificadas alterações dos genes mutados depois da quimioterapia ou após radioterapia e avaliar as alterações das metástases e das recidivas^{11,13}.

HÁ EVIDÊNCIA CLÍNICA ACTUAL DA UTILIDADE DA BIOTECNOLOGIA NO CANCRO DA MAMA?

A incorporação da tecnologia «omics» tem modificado a abordagem biológica do CM, tanto

pela validação de biomarcadores já existentes, como pela investigação de novos mecanismos, novos biomarcadores e novos alvos terapêuticos. O aprofundar do conhecimento das alterações moleculares implicadas na iniciação e na progressão do CM é considerado atualmente como indispensável para os avanços na terapêutica¹³. No entanto, é de salientar a inexistência de consenso na sua aplicação e a inexistência de *guidelines* para determinar quais as técnicas a implementar. A primeira conferência da *Molecular Analyses for Personalized Medicine* (MAP), realizada em outubro de 2015, reuniu peritos mundiais com o objetivo de obter consenso em relação aos avanços da biotecnologia no campo da terapêutica personalizada¹⁴. Os peritos concordaram sobre a necessidade de métodos bioinformáticos estandarizados para a interpretação biológica dos dados genómicos e que os ensaios clínicos que utilizam estes dados deviam ser estratificados com base no nível de evidência das alterações genómicas identificadas. Foi consensual que a NGS tem validade analítica convincente para detetar mutações e alterações do número de cópias. Em relação ao CM, foi consensual que a avaliação dos RE, RP, HER2 e *BRCA1/2* é requisito indispensável para a avaliação clínica. Foi também consensual que os painéis de alterações genómicas do CM a detetar nos ensaios clínicos devem incluir as mutações dos genes *AKT1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *ESR1* e a amplificação do gene *FGFR1*, em conjunto com os cinco marcadores citados¹⁴.

No entanto, a heterogeneidade intertumoral e intratumoral do CM, reconhecida desde sempre por patologistas e clínicos, continua a ser um desafio. A variabilidade genómica intratumoral, entre os tumores primários e as metástases regionais ou a distância, entre as CTC, as DTC e os ácidos nucleicos fora da célula afeta a avaliação do prognóstico e da resistência à terapêutica.

Tentar compreender a evolução e o significado funcional do genoma no CM e a melhor maneira de os avaliar em cada doente e ao longo da doença considera-se, no estado da arte atual, fundamental para o desenvolvimento

de terapêuticas mais eficazes na doença metastática, com consequente diminuição da mortalidade^{14,15,16,17}.

BIBLIOGRAFIA

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2012.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
3. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. (Eds.). New York: Springer. 2017.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
5. Taherian-Fard A, Srihari S, Ragan MA. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Brief Bioinform*. 2015;16(3):461-74.
6. Kraus JA, Dabbs DJ, Beriwal S, Bhargava R. Semi-quantitative immunohistochemical assay versus oncotype DX qRT-PCR assay for estrogen and progesterone receptors: an independent quality assurance study. *Modern Pathology*. 2012;25:869-76.
7. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(16):2784-95.
8. Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, et al. Effect of ASCO/CAP Guidelines for Determining ER Status on Molecular Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:87-93.
9. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
10. Focke CM, Decker T, van Diest PJ. Intratumoral heterogeneity or Ki67 expression in early breast cancers exceeds variability between individual tumors. *Histopathology*. 2016;69(5):849-61.
11. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecanermedicalscience*. 2017;11:732.
12. Tiberi D, Masucci L, Shedi D, et al. Limitations of Personalized Medicine and Gene Assays for Breast Cancer. *Cureus*. 2017; 9(3):e1100.
13. Shajahan-Haq AN, Cheema MS, Clarke R. Application of metabolomics in drug resistant breast cancer research. *Metabolites*. 2015;16;5(1):100-18.
14. Swanton C, Soria JC, Bardelli A, et al. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1443-8.
15. Meric-Bernstam F, Frampton GM, Ferrer-Lozano J, et al. Concordance of Genomic Alterations Between Primary and Recurrent Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(5):1382-9.
16. Shi YJ, Tsang JY, Ni YB, Tse GM. Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer: A Comparison of Primary and Metastatic Breast Cancers. *Oncologist*. 2017;22(4):487-90.
17. Ellsworth RE, Blackburn HL, Shriver CD, Soon-Shiong P, Ellsworth DL. Molecular heterogeneity in breast cancer: State of the science and implications for patient care. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;64:65-72.

Papel das técnicas de imagem ao longo do espectro do cancro da mama

C. Silva Loewenthal e J.C. Marques

QUAIS OS MÉTODOS DE IMAGEM RECOMENDADOS PARA A DETECÇÃO PRECOCE DO CANCRO DA MAMA NA POPULAÇÃO EM GERAL E EM GRUPOS DE ALTO RISCO?

A mamografia mantém-se a técnica de eleição na deteção precoce do cancro da mama (CM) na população em geral e a utilizada nos programas de rastreio de base populacional. Na Europa, a maioria dos programas de rastreio com mamografia são dirigidos aos grupos etários dos 50 aos 70 anos, nos quais a incidência é mais alta e a relação custo-benefício é superior. Estes programas de rastreio demonstraram benefício na redução da mortalidade pela doença superior a 20%, superando potenciais inconvenientes, tais como o risco de sobrediagnóstico. Estima-se que cada mulher submetida a rastreio terá 1% de hipótese de ter um sobrediagnóstico¹. A eficácia de qualquer programa de rastreio é dependente da sua metodologia e de um rigoroso programa de controlo de qualidade em todas as etapas. A qualidade de imagem e sua reprodutibilidade são essenciais, sendo por isso que a maioria dos programas de rastreio transitou, ou está em processo de transição, para mamografia totalmente digital, contribuindo para o aumento da taxa de deteção de 5/1.000 para 6/1.000. Outros inconvenientes do rastreio populacional estão associados à taxa de chamada para aferição (*recall rate*), que na Europa é inferior a 5%, e aos cancros perdidos ou não

identificados nos padrões mamários mais densos. Estes inconvenientes podem ser minimizados com a introdução de novas tecnologias como a tomosíntese (*digital breast tomosynthesis* [DBT]), embora se verifique um aumento do custo na fase inicial do programa de rastreio.

Nos grupos de alto risco, como as portadoras de mutação *BRCA1* ou 2, por se tratar de mulheres que pertencem a grupos etários mais jovens, com padrões mais densos, com maior radiosensibilidade e cujos tumores assumem características morfológicas que podem mimetizar lesões benignas, a técnica de eleição para a deteção precoce é a ressonância magnética (RM), uma vez que é independente da densidade mamária e não utiliza radiação ionizante. As recomendações atuais incluem a realização anual de RM no grupo etário dos 25 aos 29 anos e RM e mamografia entre os 30 e os 75 anos, idade a partir da qual o rastreio deve ser individualizado².

QUAIS OS MEIOS DISPONÍVEIS PARA O DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA MAMA E A SUA CONFIRMAÇÃO?

Perante uma alteração duvidosa ou suspeita identificada na mamografia, o primeiro exame para confirmar a presença dessa alteração e que pode fornecer informação adicional que aumente a especificidade é a ecografia. A ecografia é uma técnica complementar da mamografia e a primeira escolha em jovens e em mulheres sintomáticas,

que permite confirmar ou excluir a presença de uma alteração suspeita em mamografia e orientar a realização de um procedimento de intervenção, como uma biópsia para diagnóstico histológico.

A maioria dos procedimentos de intervenção mamária é orientada por ecografia, desde que a lesão seja bem identificada por esta técnica, e consistem na realização de uma microbiópsia ou *core* biópsia, habitualmente com agulha 14 gauge, com recurso a uma pistola automática ou semiautomática, de modo a obter amostra de tecido para diagnóstico histológico.

Quando a lesão é melhor identificada por mamografia, como as microcalcificações, o procedimento deve ser orientado por estereotaxia e a biópsia deve ser assistida por vácuo, com agulhas de maior calibre (7 a 11 gauge), de modo a obter uma amostra mais significativa com elevada taxa de concordância com a cirurgia, reduzindo o número de cirurgias por patologia benigna³.

Nos casos em que a lesão é apenas observada na RM, a biópsia deve ser orientada por esta técnica e também assistida por vácuo.

Com a implementação da tomossíntese no rastreio e no diagnóstico, são detetadas lesões que não são visíveis nas imagens 2D, cuja confirmação histológica pode ser obtida com um novo sistema de biópsia, a tomobiópsia, que associa a tomossíntese a um sistema semelhante à estereotaxia, que confere maior precisão e rapidez nos procedimentos⁴.

As técnicas de intervenção percutânea permitem confirmar a benignidade da lesão e, assim, reduzir a ansiedade e as indicações para cirurgia. Por outro lado, permitem confirmar a malignidade de uma lesão suspeita, possibilitando o planeamento terapêutico adequado e atempado.

Os sistemas de biópsia assistida por vácuo e sistemas que permitem a remoção de lesões com radiofrequência (BLES) são cada vez mais utilizados com finalidade terapêutica em alternativa à cirurgia, nas lesões de risco e com potencial maligno incerto incluídas na categoria B3 do *National Health Service Breast Screening Programme* (NHSBSP), como as hiperplasias atípicas, neoplasia

lobular, lesões papilares, cicatriz radiária e lesões esclerosantes complexas.

Informação detalhada deve ser fornecida à doente, ao clínico e ao patologista, de acordo com a classificação *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BI-RADS) da American Cancer Society⁵ e o resultado histológico deve ser correlacionado com a imagiologia de modo a produzir as recomendações finais.

QUAL O VALOR DAS NOVAS TECNOLOGIAS COMO A TOMOSSÍNTESE?

A tomossíntese representa um avanço tecnológico da mamografia digital que permite obter, em vez de uma única imagem 2D, múltiplos planos de 1 mm de espessura da mama, contribuindo para uma imagem 3D. O primeiro equipamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) foi em 2011. Os ensaios clínicos realizados e publicados desde então indicam que a tomossíntese tem grande impacto no rastreio com aumento da taxa de deteção de 6/1.000 para 8/1.000, verificando-se que 40% dos novos câncros são invasivos⁶. Por outro lado, a tomossíntese diminui a taxa de chamada à aferição (*recall rate*) com impacto na diminuição dos inconvenientes do rastreio. Além do impacto na deteção, a tomossíntese levanta questões relativas à dose, custo e tempo de leitura. Atualmente, já é possível obter uma imagem 2D sintetizada a partir da informação da tomossíntese, sem radiação, muito sobreponível à imagem 2D convencional, aprovada pela FDA em 2013 para uso clínico, permitindo reduzir a dose de radiação para valores inferiores aos da mamografia digital 2D.

O aumento da taxa de deteção e a redução dos falsos positivos⁷ fazem da tomossíntese a tecnologia do futuro na deteção precoce do CM (Fig. 1). O custo da sua implementação em rastreio constitui uma limitação, sobretudo na fase inicial, dado que a longo prazo pode verificar-se uma redução importante de custos em virtude da redução das taxas de aferição e do aumento da eficiência do rastreio. O tempo de leitura é superior

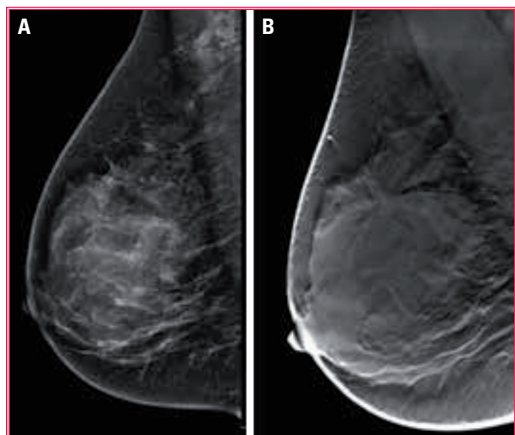


Figura 1. Padrão denso com uma lesão espiculada quase impercetível na imagem 2D e perfeitamente identificada na imagem 3D, correspondendo a um carcinoma invasivo G1. **A:** mamografia (2D). **B:** tomossíntese (3D).

ao da mamografia 2D, com impacto em rastreio, não obstante obedece a uma curva de aprendizagem.

Em ambiente de diagnóstico, a tomossíntese constitui uma alternativa às incidências adicionais, contribuindo para reduzir o seu número e, consequentemente, a dose de radiação. Em cerca de 12% das situações poderão eliminar a necessidade de ecografia, exame que consome tempo⁸ e recursos.

COMO REALIZAR O ESTADIAMENTO LOCORREGIONAL DO CANCRO DA MAMA RECENTEMENTE DIAGNOSTICADO?

Após o diagnóstico de um CM é importante proceder ao estadiamento axilar e ao estudo de extensão, despiste de multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade.

No estadiamento axilar, a ecografia é a técnica de eleição, tendo por objetivo identificar gânglios potencialmente metastáticos, com base nas características morfológicas como espessamento cortical > 3 mm, assimétrico ou excêntrico, apagamento do hilo adiposo ou fluxo *doppler* transcapsular.

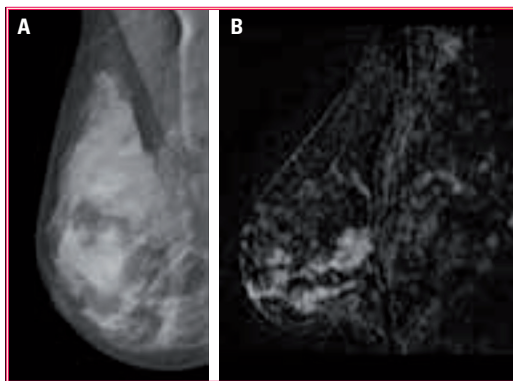


Figura 2. Padrão mamário denso com um carcinoma invasivo G2 e componente in situ extenso associado. **A:** mamografia. **B:** ressonância magnética.

Em qualquer destas situações, a biopsia é associada à ecografia e, quando é confirmada metástase axilar, é evitada a biopsia do gânglio sentinela (GS). A paciente é encaminhada para linfadenectomia axilar, podendo evitar-se um segundo tempo operatório.

Com a aplicação dos critérios do Z0011, assumiu maior relevância diferencial, com ecografia e RM, axilas N1 de axilas N2/N3⁹ e privilegia-se a citologia ou biopsia do gânglio axilar quando se identificam dois ou mais gânglios suspeitos, de modo a proporcionar a mesma conduta nas pacientes com um só gânglio positivo, quer seja identificado pelo estudo inicial quer com a biopsia do GS.

A RM é a técnica mais sensível no estudo de extensão e na deteção de doença adicional e de bilateralidade (Fig. 2). Existe alguma controvérsia sobre o impacto da RM no estadiamento, mas a maioria dos trabalhos concordam que a RM identifica entre 12 a 38% de lesões adicionais e 4% de carcinomas contralaterais^{10,11}. As lesões adicionais detetadas que podem modificar a terapêutica devem ser sempre confirmadas histologicamente, verificando-se que a RM modifica a terapêutica em 18% e reduz a taxa de reintervenções de 15 para 5%¹¹. Em mulheres com carcinoma invasivo da mama recém-diagnosticado, a

sensibilidade da RM na deteção de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) previamente à cirurgia é significativamente maior do que nos métodos de imagem convencional (isto é, mamografia digital e ecografia mamária) (84,9 vs. 36,7%, respetivamente)¹².

A discrepância de resultados entre os diferentes estudos, designadamente o *comparative effectiveness of MRI in breast cancer* (COMICE) trial¹³ sobre o impacto da RM é, em grande medida, resultante da heterogeneidade das amostras, de equipamentos de ressonância não adequados para avaliação mamária, da ausência de standardização da técnica e não confirmação de lesões adicionais. A RM fornece ainda informação importante sobre as cadeias ganglionares, nomeadamente mamária interna e axilar, sobre extensão à pele e parede torácica.

O valor da RM no estadiamento inicial é particularmente importante em padrões mamários heterogeneamente densos, em mulheres com menos de 40 anos, no carcinoma lobular invasivo, nos carcinomas *in situ* especialmente se de alto grau, na doença de Paget, na suspeita de multifocalidade e no tumor oculto. Apesar da qualidade da informação fornecida pela RM no planeamento terapêutico, o facto dos estudos disponíveis não demonstrarem o seu impacto na melhoria da sobrevida e na redução da recidiva local, fazem com que a RM ainda não seja considerada um procedimento *standard* no estadiamento locorreional do CM, apesar ser cada vez mais imprescindível para o planeamento cirúrgico.

COMO É QUE AS TÉCNICAS DE IMAGEM PODEM SER ÚTEIS AO ESTADIAMENTO?

Após o diagnóstico de CM, o despiste de doença metastática antes do tratamento primário reúne alguma controvérsia. A avaliação inicial deve incluir a história clínica, exame físico e bioquímica¹⁴. Se é uma lesão em estágio inicial, sem suspeita de metastização, não são necessários outros exames pré-operatórios de estadiamento. Se, pelo contrário, é uma doença mais avançada, com indicação para terapêutica neoadjuvante (NA), é

aconselhável o estadiamento com realização de tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica e cintigrafia óssea. Nos tumores iniciais, o resultado patológico final (isto é, pós-cirúrgico) sobre o tamanho do tumor e envolvimento ganglionar, podem condicionar as decisões sobre o estadiamento. Nos estádios I e II não é necessário o uso por rotina do raio x (Rx) de tórax, cintigrafia óssea ou ecografia abdominal. Os falsos positivos superam amplamente os verdadeiros positivos e atrasam o início do tratamento. No estágio III há uma probabilidade elevada de doença metastática, estando indicado o estadiamento com cintigrafia óssea e TC toracoabdominopélvica. Em tumores de alto risco, como no carcinoma inflamatório e nos localmente avançados inoperáveis, pode haver benefício num estadiamento pré-operatório mais agressivo, incluindo tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET-TC).

QUE TIPO DE SEGUIMENTO DEVE SER REALIZADO NA MAMA TRATADA?

Os avanços do tratamento do CM resultam num número crescente de sobreviventes que são submetidas a seguimento para a deteção de recidiva. A magnitude desta população requer uma monitorização eficiente, estabelecida em função do risco de recidiva, do conhecimento dos métodos de deteção e dos potenciais benefícios e riscos da identificação precoce da recidiva¹⁵.

Na deteção de recidiva local ipsilateral ou de novo primário contralateral, o risco pode e deve ser estratificado em função das características biológicas e moleculares do tumor, da paciente e da própria mama.

O risco de recidiva é maior nos subtipos moleculares triplo negativo e nos HER2, nos de alto grau nuclear, com índice mitótico elevado, com mais de quatro gânglios axilares atingidos, nas mulheres jovens com < 40 anos, antecedentes de radioterapia (RT), risco genético e nos padrões mamários densos com menor sensibilidade mamográfica.

O risco de recidiva é maior nos primeiros cinco anos, com o pico de incidência do primeiro

para o segundo ano, verificando-se que a partir do quinto ano começa a decrescer gradualmente até aos 10-12 anos. Esse risco nos primeiros anos é maior nos grupos acima identificados.

As recomendações atuais de seguimento (American Society of Clinical Oncology [ASCO]/ACS *Guidelines for Surveillance for Breast Cancer Recurrence and Genetic Counseling* 2016 e European Society for Medical Oncology [ESMO] 2015)¹⁶ vão nesse sentido, recomendando um exame clínico regular, mais ou menos intensivo de acordo com o grupo de risco. No que diz respeito à deteção de recidiva local ou de novo primário, é preconizada a realização de mamografia anual, não se recomendando a realização de RM exceto em grupos de alto risco.

Relativamente a este último tópico, é sabido que a maioria das recidivas são clínicas, mesmo no caso da recidiva local, devido à menor sensibilidade da mamografia. A exceção são as microcalcificações, identificadas pela mamografia numa fase subclínica. A RM deveria ser considerada não só nos casos de suscetibilidade genética ou antecedentes de RT torácica, mas também deveria ser ponderada nos casos de maior risco e em que a mamografia apresente menor sensibilidade, como na mama densa, em alguns casos de mama reconstruída e no período em que o risco de recidiva é maior.

Algumas sociedades científicas como a Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) recomendam a adoção de um protocolo de seguimento personalizado, tal como no diagnóstico e no tratamento, em função do risco individual, sendo mais intensivo em determinados grupos de risco e num determinado período de tempo¹⁷.

Além do exame clínico, da mamografia e, algumas vezes, da RM, não há evidência de benefício na realização de Rx de tórax, ecografias, cintigrafia óssea, da TC ou da PET no seguimento destas pacientes, não sendo por isso recomendados por rotina. Mesmo as provas de função hepática, fosfatase alcalina ou marcadores tumorais não são recomendados, exceto quando surge sintomatologia ou alteração no exame físico,

situação em que os exames são orientados para o órgão ou sistema em causa. Estas recomendações baseiam-se, no entanto, em estudos antigos e poderão não ser as mais adequadas numa época em que o tratamento da doença oligometastática limitada tem evoluído de forma importante.

Nas pacientes a realizarem inibidores da aromatase, sendo suscetíveis de apresentarem redução da massa óssea, a densitometria deve ser realizada com periodicidade bianual. O seguimento das pacientes com tamoxifeno deve incluir o exame ginecológico anual. É, ainda, importante o seguimento e tratamento dos efeitos secundários a curto, médio e longo prazo de outras terapêuticas a que a doente seja sujeita.

QUAL O PAPEL DA MEDICINA NUCLEAR NO CANCRO DA MAMA?

A medicina nuclear é uma especialidade médica de diagnóstico por imagem e com outra vertente, também importante, que consiste em terapêuticas realizadas com substâncias radioativas, a maioria das quais realizadas em contexto oncológico. Nesta análise sumária da área da patologia mamária, serão abordadas apenas as técnicas de imagem nuclear.

A medicina nuclear permite estudar múltiplos órgãos e sistemas do corpo humano utilizando moléculas marcadas com uma substância radioativa, ou isótopo, ou em alguns casos simplesmente o próprio isótopo, dependendo do tipo de exame que se pretende realizar¹⁸.

As substâncias utilizadas entram nos processos fisiológicos dos órgãos em estudo, não alterando esses processos fisiológicos, não exercendo atividade farmacológica no organismo e sendo responsáveis por uma dose de radiação, geralmente baixa, e sempre dentro dos limites considerados seguros para diagnóstico.

Os aparelhos utilizados para obter imagens em medicina nuclear são de dois tipos: nos exames de medicina nuclear convencional são utilizadas as câmaras-γ e nos estudos de PET são

utilizados os tomógrafos de PET. Tanto as câmaras- γ como os tomógrafos de PET podem ter acoplado um sistema de TC, que permite obter, durante o mesmo tempo de aquisição, imagens anatómicas, juntamente com a aquisição das imagens funcionais da medicina nuclear¹⁹.

São extremamente raras as reações alérgicas aos produtos utilizados em medicina nuclear, sobretudo devido à quantidade muito reduzida das substâncias administradas.

A maioria dos exames realizados em medicina nuclear consiste na administração de apenas algumas gotas de radiofármaco, por via endovenosa.

O produto administrado localiza-se ou participa na função fisiológica do corpo humano para a qual foi concebido, sem interferir com as normais funções fisiológicas. Finalmente, é excretado por via urinária e/ou intestinal.

Os equipamentos utilizados em medicina nuclear são aparelhos detetores de radiações, não emitindo eles mesmos qualquer tipo de radiação.

QUAL A INDICAÇÃO DA LINFOCINTIGRAFIA PARA DETECÇÃO DE GÂNGLIO SENTINELA E DA CINTIGRAFIA ÓSSEA?

Estes dois estudos são realizados no estadiamento inicial da doença, sendo a cintigrafia óssea também utilizada no seguimento. A linfocintigrafia para deteção de gânglio sentinela é realizada mais frequentemente no dia da cirurgia, podendo também ser realizada no dia anterior.

O objetivo deste estudo é a identificação do gânglio sentinela, o primeiro gânglio de drenagem da zona onde se localiza a lesão tumoral. Durante a cirurgia, para além da lesão tumoral, é também excisado este GS para posterior avaliação histológica e consequente estadiamento mais correto da doença. Pretende-se com este método evitar esvaziamentos ganglionares mais extensos e suas consequências, nomeadamente linfedema do membro, e adequar melhor a terapêutica complementar.

A técnica consiste na injeção de uma pequena quantidade de radiofármaco na mama, no quadrante da lesão, após colocação de um anestésico local. O radiofármaco é captado pelo sistema linfático mamário e drenado, identificando assim o gânglio sentinela, mais frequentemente axilar. Ocasionalmente, e sobretudo em tumores dos quadrantes internos da mama, ou após injeção em tumores mais profundos, são visualizados gânglios da cadeia mamária interna.

Caso este estudo seja realizado no dia antes da cirurgia, não é necessária qualquer preparação. Se for realizado poucas horas antes da cirurgia, no próprio dia, a doente deverá ter atenção às indicações de jejum dadas para a cirurgia, sendo que o próprio exame não exige jejum ou outra preparação.

A duração do exame é muito variável, dependendo de fatores intrínsecos à própria doente; será de esperar que o GS seja visualizado entre uma a duas horas após a injeção, podendo em alguns casos demorar mais tempo.

A cintigrafia óssea é um estudo que permite obter de forma rápida e conveniente, uma imagem de corpo inteiro do esqueleto. Não exige qualquer tipo de preparação por parte do doente, sendo administrado o radiofármaco numa veia, geralmente do antebraço. O produto administrado distribui-se então por todo o esqueleto, permitindo realizar imagens de corpo inteiro após esse período²⁰. Este estudo não fornece informação anatómica muito detalhada, mas é altamente sensível para detetar lesões ósseas, sobretudo as que apresentam componente osteoblástico. Algumas lesões líticas, sobretudo se as dimensões não forem muito reduzidas e/ou se apresentarem algum componente osteoblástico associado, podem também ser detetadas. Este estudo é realizado no estadiamento inicial da doença, para se obter uma avaliação inicial do esqueleto, podendo vir a ser repetido com a periodicidade a definir pelo médico assistente e de acordo com as necessidades clínicas, nomeadamente no reestadiamento de doença ou em caso de suspeita de recidiva, quer devido a queixas álgicas osteoarticulares ou alterações analíticas.

O QUE É UMA ANGIOGRAFIA DE RADIONÚCLIDOS EM EQUILÍBRIO?

A angiografia de radionúclidos em equilíbrio (ARNE) permite obter de forma relativamente rápida, e com uma pequena dose de radiação, informação sobre a função cardíaca, nomeadamente da contratilidade e da fração de ejeção ventricular, sendo o valor da fração de ejeção calculado de forma altamente fiável e reproduzível, facilitando a avaliação de pequenas descidas da função em estudos subsequentes²¹.

A importância deste estudo em patologia mamária advém dos potenciais efeitos nefastos de alguns agentes de quimioterapia (QT), de terapêutica anti-HER2 e também da RT torácica sobre a função cardíaca, sendo este um dos métodos para avaliar essa função e a possibilidade de continuação da terapêutica. A grande vantagem desta técnica é a exatidão dos valores de fração de ejeção ventricular, que não são dependentes do observador.

QUAL A INDICAÇÃO DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES-TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA?

A PET-TC é uma técnica que reúne um estudo do metabolismo e um estudo de TC, sendo habitual realizar estudos toracoabdominopélvicos e, por vezes, de corpo inteiro.

Podem ser utilizados vários tipos de radiofármacos; contudo, no contexto de patologia mamária, o radiofármaco de maior relevância é a 18F-FDG (fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18); trata-se de um análogo da glicose com um marcador radioativo, emissor de positrões, que é avidamente captado pela maioria das células atípicas, o que permite detetar de forma muito sensível pequenos focos tumorais²².

Ao longo da doença, pode ser necessário realizar este estudo, quer no estadiamento inicial de alguns tipos de tumores, sobretudo os de maior agressividade, quer em fases posteriores, nomeadamente em caso de suspeita de recidiva ou para

avaliar a eficácia de terapêuticas instituídas. Tem sido demonstrada a sua maior sensibilidade e especificidade relativamente à cintigrafia óssea na deteção de metastização óssea²³.

A PET-TC pode ser útil quando os métodos convencionais são inconclusivos, podendo substituir os métodos habituais no estadiamento de doentes de alto risco que sejam candidatos a QTNA, bem como em doentes com doença localmente avançada e/ou tumores inflamatórios, devido ao elevado risco de existir doença metastática²⁴.

É necessário realizar jejum de, pelo menos, quatro horas e os doentes diabéticos devem idealmente apresentar níveis de glicemia abaixo de 160 mg/dL. Não deverão ser realizados esforços físicos importantes no dia antes do exame.

A duração do exame é variável devido às condicionantes do produto, nomeadamente em relação à semivida do flúor-18 de 110 minutos.

As imagens são usualmente realizadas cerca de uma hora após a administração do radiofármaco e o tempo de permanência no aparelho é de cerca de 20 minutos.

No seguimento desta doença após a fase inicial de tratamento, a indicação da PET-TC é na suspeita clínica de recidiva, onde se incluem também a suspeita por outro método de imagem e a subida de marcadores tumorais²⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Marmot MG, Altman DG, Dewar JA, et al., The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening IBSR. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England). October 2012. Br J Cancer. 2013; 108(11):2205-40.
2. NCCN Guidelines Version 2.2017 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 2017:20-1.
3. Park HL, Kim LS. The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease. J Breast Cancer. 2011;14(1): 1-7.
4. Walldherr C, Berclaz G, Altermatt HJ, et al. Tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: A feasibility study. Eur Radiol. 2016;26(6):1582-9.
5. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting And Data System, 5th edn. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.
6. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology. 2013; 267(3):968-9.
7. Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing diagnostic performance of digital breast tomosyn-

- thesis and full-field digital mammography in a hybrid screening environment. *Am J Roentgenol.* 2017;209:1-6.
8. Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital Breast Tomosynthesis in the Diagnostic Environment: A Subjective Side-by-Side Review. *Am J Roentgenol.* 2010;195(2):W172-6.
9. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can Preoperative Axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology.* 2010;257(2):335-41.
10. Gutierrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ, Eby PR, Peacock S, Javid SH, Lehman CD. High cancer yield and positive predictive value: outcomes at a center routinely using preoperative breast MRI for staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(1):W93-9.
11. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 2014;38(7):1685-93.
12. Kuhl C, Strombel K, Bieling H, Wardelmann E, Kuhn W, Maass N, et al. Impact of preoperative breast MR imaging and MR-guided surgery on diagnosis and surgical outcome of women with invasive breast cancer with and without DCIS component. *Radiology.* 2017;284(3):645-55.
13. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:563-71.
14. Carlson RW. Surveillance of Patients Following Primary Therapy. *Disease of the Breast.* 5th Edition. 871-7.
15. Niravath P, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds.). *Diseases of the Breast.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2014:488-94.
16. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(6):611-35.
17. López MA, García FV, Cebrian, de Puig MP, Bejar MG, Mercadal MDS. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2015;28(1):24-33.
18. Nickel, R. Radiopharmaceuticals. In: Early PJ, Sodde, DB, editors. *Principles and Practice of Nuclear Medicine.* 2nd ed. London: Mosby; 1995;94-117.
19. Mettler FA Jr, Guiberteau, MJ (Eds.). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging.* 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders. 2012.
20. Egli DF, Tulchinsky M. Normal Planar Bone Scan. In: Collier BD Jr, Fogelman I, Rosenthal L, editors. *Skeletal Nuclear Medicine.* Madrid: Mosby. 1996;23-42.
21. Walker CM, Saldana DA et al. Cardiac complications of oncologic therapy. *Radiographics.* 2013;33(6):1801-15.
22. Wahl, RL. Principles of Cancer Imaging with 18-F-Fluorodeoxyglucose (FDG). Wahl, RL, editor. *Principles and Practice of PET and PET/CT.* London: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. 2009;117-30.
23. Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of 18FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22(2):86-91.
24. Hong S, Li J, Wang S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22(2):139-43.
25. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(suppl 5):v23.

Tratamento cirúrgico do cancro da mama

D. Pinto, P. Gouveia e M.J. Cardoso

CIRURGIA CONSERVADORA OU MASTECTOMIA? QUAIS AS INDICAÇÕES?

A tendência atual da cirurgia do cancro da mama é conseguir o melhor controlo local com o mínimo de morbilidade.

A eficácia e segurança oncológica da cirurgia conservadora da mama com radioterapia adjuvante está claramente documentada na literatura com evidência de nível 1A, com resultados de sobrevida global e sobrevida livre de doença estatisticamente sobreponíveis aos conseguidos com a mastectomia,

Entretanto, o tratamento do cancro da mama melhorou significativamente, com melhor capacidade diagnóstica, melhor planeamento da radioterapia adjuvante, com o desenvolvimento de terapêutica sistémica mais eficaz e com melhor controlo global da doença, diminuindo adicionalmente a possibilidade de recidiva local.

Evidência recente de vários estudos retrospectivos de bases de dados de registo prospetivo a nível nacional, com um elevado número de doentes, sugere vantagem na sobrevida global da cirurgia conservadora e radioterapia adjuvante quando comparada com a mastectomia, independentemente da idade ou biologia tumoral em carcinoma da mama precoce¹.

A cirurgia conservadora está indicada sempre que a doente apresente condições para a realização de radioterapia adjuvante, e quando a relação entre o volume de tumor-volume da mama

permita a tumorectomia com margens livres e um resultado estético aceitável. O recurso a técnicas oncoplásticas, com procedimentos usados em cirurgia plástica que reorganizam a forma da mama após excisão do tumor, permite encontrar soluções para a realização de cirurgia conservadora em doentes com um elevado *ratio* volume tumor-volume da mama, e que sem estas técnicas teriam contraindicação relativa para esta cirurgia.

Da mesma forma, o tratamento sistémico neoadjuvante pode permitir, ao diminuir o volume do tumor primário, uma cirurgia conservadora, em situações em que primariamente esta seria impossível.

A mastectomia deve ser realizada quando existe impedimento à realização de radioterapia adjuvante, por decisão da própria doente após esclarecimento adequado, nos carcinomas multicêntricos (situados em localizações distantes e que não permitem a retirada em bloco de todas as lesões), nos carcinomas inflamatórios, em microcalcificações malignas diagnosticadas por biopsia com distribuição extensa na mama e sempre que a cirurgia conservadora após reexcisões não obtenham margens livres de tumor.

O QUE É A CIRURGIA ONCOPLÁSTICA?

O sucesso da cirurgia conservadora no tratamento do cancro da mama implica a remoção do tumor com margens livres. Para obter margens livres, podem ser necessárias ressecções

mais extensas, o que poderá influenciar negativamente o resultado estético ou mesmo produzir deformidades na mama. A cirurgia oncológica da mama emergiu, por isso, como uma solução para alargar as indicações da cirurgia conservadora sem comprometer o resultado estético da mama, possibilitando, dessa forma, uma diminuição do número de mastectomias realizadas².

A cirurgia oncológica pode dividir-se em três níveis, tendo em consideração o volume a excisar e a complexidade da técnica de remodelação da mama restante. Para tumorectomias inferiores a 20% do volume da mama (nível I), o descolamento da pele da glândula permite uma fácil remodelação da mama – tumorectomia simples. Para ressecções maiores, entre 20 a 50% do volume da mama (nível II), é necessário uma técnica de mamoplastia, adaptada ou não a cada quadrante. Pode ainda considerar-se um terceiro nível (nível III), sempre que se proceda a uma tumorectomia e seja necessário fazer uma reposição de volume com tecidos autólogos, através de retalhos pediculados ou livres.

Na avaliação pré-operatória, identificam-se quatro elementos que podem ser usados para a seleção de doentes e para a determinação do procedimento cirúrgico mais adequado: o volume a excisar, o volume da mama, a localização do tumor e a densidade glandular.

Após avaliados estes quatro itens, o cirurgião pode propor e discutir o procedimento cirúrgico mais adequado ao perfil da doente. A doente deve ser informada sobre o risco de eventuais margens positivas e da possibilidade de reintervenção. Este pressuposto é válido para qualquer tipo de cirurgia conservadora.

COMO PROCEDER SE AS MARGENS FOREM POSITIVAS APÓS CIRURGIA CONSERVADORA DA MAMA?

As margens positivas na peça cirúrgica (células malignas nas margens pintadas com tinta), após cirurgia conservadora da mama, aumentam a taxa de recidiva local. Quando o resultado da

cirurgia conservadora é uma ressecção incompleta e com margens positivas, pode ser proposta nova intervenção cirúrgica, que pode ser uma nova tentativa de cirurgia conservadora ou, no caso da doente não aceitar ou não haver condições locais, uma mastectomia. No caso em que uma nova tentativa de cirurgia conservadora é proposta, a doente deverá estar informada sobre a possibilidade de uma terceira cirurgia, caso não se obtenha uma ressecção completa.

Se a opção for a mastectomia, a possibilidade de reconstrução mamária imediata deve ser sempre abordada desde que a doente deseje essa possibilidade.

COMO RECONSTRUIR A MAMA APÓS MASTECTOMIA?

Após a realização de uma mastectomia, e sempre que possível, tendo em consideração as preferências da doente, deverá ser considerada a possibilidade de reconstrução mamária. O objetivo da reconstrução mamária é o de atingir simetria relativamente à mama contralateral. A reconstrução pode ser imediata ou diferida. As vantagens da reconstrução mamária imediata incluem melhores resultados estéticos, com a preservação da forma da mama, do envelope cutâneo total ou parcialmente, e do sulco inframamário, numa única intervenção cirúrgica e num só período de hospitalização.

A reconstrução mamária implica a substituição do volume mamário e eventualmente do envelope cutâneo. As opções cirúrgicas para a reconstrução mamária, imediata ou diferida, incluem o uso de próteses mamárias (incluem-se aqui os expansores e as próteses mamárias definitivas), a utilização de tecidos autólogos (retalhos miocutâneos pediculados e a utilização de retalhos livres com tecidos abdominais inferiores ou outros) e a utilização de técnicas mistas, contemplando tecidos autólogos com próteses mamárias⁴. Deve-se ter especial atenção às indicações para radioterapia após mastectomia e reconstrução mamária imediata. Nestes casos, a reconstrução com próteses mamárias não deverá ser a primeira escolha,

devido ao risco elevado de contratura capsular precoce e, consequentemente, a um pior resultado estético a médio-longo prazo. Contudo, este tipo de reconstrução também se faz no contexto de radioterapia adjuvante, especialmente quando outras técnicas de reconstrução mamária não estejam disponíveis ou clinicamente indicadas. Nestes casos, a doente deverá estar consciente da eventual necessidade de um novo procedimento cirúrgico no futuro, para correção e melhoramento estético.

Os antecedentes da doente tais como os hábitos tabágicos, diabetes, obesidade ou outra doença crónica deverão ser considerados na avaliação do risco de eventuais complicações cirúrgicas. A opção por cada um dos procedimentos cirúrgicos descritos deverá procurar incluir a própria doente no processo de decisão, com o objetivo de reconstruir os atributos físicos da doente de acordo com as suas expectativas.

QUANDO FAZER BIOPSIA DE GÂNGLIO SENTINELA?

A presença de doença nos gânglios axilares continua a ser um fator de prognóstico importante com uma relação direta entre o número de gânglios metastáticos e mau prognóstico.

A biopsia de gânglio sentinela (GS) é o procedimento *standard* nas doentes com axila negativa no diagnóstico após realização de ecografia axilar, com elevada sensibilidade e permitindo evitar a elevada morbilidade associada ao esvaziamento axilar, com a mesma acuidade diagnóstica e prognóstica. As indicações de realização de biopsia do gânglio sentinela foram estendidas a tumores T3, multifocais/multicêntricos, após cirurgia conservadora ou biopsia prévia de GS, e após terapêutica sistémica neoadjuvante, com boa sensibilidade.

No tratamento de carcinoma ductal *in situ* só está indicada a biopsia de GS se realizada mastectomia ou perante a suspeita de componente invasivo.

Como contraindicação para a realização de biopsia de GS mantém-se o cancro da mama

localmente avançado não operável na altura do diagnóstico, dada a elevada carga tumoral presente nestas situações com o consequente decréscimo na sensibilidade técnica do procedimento⁵.

Nos casos de axila positiva ao diagnóstico está contraindicada a biopsia do GS como procedimento de estadiamento axilar, mesmo nos casos de resposta imagiológica completa após quimioterapia neoadjuvante, sendo as recomendações internacionais no sentido de realizar o esvaziamento axilar. No entanto, pesquisas recentes⁶ evidenciam uma sensibilidade aceitável com algumas modificações técnicas, nomeadamente biopsia de 3 ou mais gânglios ou a inclusão de um gânglio metastático marcado ao diagnóstico juntamente com os GS, num procedimento denominado de disseção axilar dirigida. Por faltarem ainda resultados de seguimento a longo prazo, atualmente as recomendações são para realizar o esvaziamento axilar.

PODE EVITAR-SE O ESVAZIAMENTO AXILAR NO CASO DE GÂNGLIO SENTINELA POSITIVO?

O ensaio clínico Z0011 do American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) veio demonstrar que as doentes tratadas com cirurgia conservadora e biopsia de GS, mesmo que apresentassem até dois gânglios positivos, desde que com mais 1 gânglio sentinela negativo, não teriam benefício na realização de esvaziamento axilar, desde que realizassem radioterapia adjuvante da mama, pois essa radioterapia iria sempre englobar o nível inferior da axila.

Desta forma, as recomendações publicadas pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) em 2016 recomendam a não realização de esvaziamento axilar nas doentes com micro ou macrometástases em um ou dois gânglios axilares, desde que esteja planeada radioterapia adjuvante.

A atualização de dados de seguimento a 10 anos e análise de subgrupos do ACOSOG

20011, não mostrou diferenças significativas nos resultados, nomeadamente em relação a idade e biologia tumoral.⁷

Outro estudo relevante com resultados publicados em 2014, o ensaio AMAROS, demonstrou que nas doentes com tumores inferiores a 5 cm e com GS positivo, a radioterapia da axila permite um controlo local com resultados semelhantes ao esvaziamento axilar mas com morbilidade inferior.

QUANDO COMEÇAR O TRATAMENTO POR TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE?

A indicação para tratamento neoadjuvante deve ser tomada na presença de doença localmente avançada, para tornar operável um tumor inoperável ao diagnóstico, e para reduzir o tamanho de um tumor operável ao diagnóstico mas que, após redução de volume, poderá ser feita a ressecção com um melhor resultado estético.

Em tumores com uma biologia agressiva, como tumores triplos negativos, HER2 positivos e tumores com elevado índice proliferativo, mesmo que hormonossensíveis, com mais de 2 centímetros ou axila positiva, o tratamento sistémico neoadjuvante é cada vez mais indicado de modo a permitir a monitorização *in vivo* da resposta à terapêutica e melhor informação prognóstica. No caso de doença residual, estudos recentes apontam benefício na sobrevida global quando otimizada a terapêutica adjuvante⁸. Nos tumores não hormonodependentes, a quimioterapia neoadjuvante permite reduzir a taxa de esvaziamento axilar quando realizada a biopsia de GS pós-quimioterapia⁹.

Nas mulheres pós-menopáusicas com tumores hormonossensíveis e axila negativa, sem evidente benefício com quimioterapia, a hormonoterapia neoadjuvante pode ser também uma opção para diminuir o tamanho da lesão, permitindo obter melhores resultados com a realização de uma cirurgia mais limitada.

O QUE MUDA NA ABORDAGEM CIRÚRGICA APÓS TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE?

A terapêutica neoadjuvante permite a redução de volume da doença e consequentemente um menor volume de tecido excisado para controlo local, permitindo a realização de cirurgia conservadora em doentes primariamente propostas para mastectomia, com taxas de recorrência locoregional sobreponíveis quando se compara a cirurgia conservadora antes ou depois da quimioterapia¹⁰.

Antes da realização de quimioterapia neoadjuvante deve ser feita a avaliação imagiológica da lesão por ressonância magnética e a marcação do tumor, de modo a poder identificar o leito tumoral no caso de resposta patológica completa à terapêutica. Após quimioterapia, e antes da cirurgia deve repetir-se a avaliação imagiológica com exames que se sobreponham aos realizados inicialmente para permitir uma comparação de qualidade e assim melhor avaliar a resposta tumoral.

No caso de a resposta ser completa e não se identificar captação anómala de contraste, deve ser feita a excisão do leito tumoral, tendo como objetivo a excisão do esqueleto tumoral, e confirmar a resposta patológica completa, sem evidência da necessidade de retirar o volume inicialmente identificado. Estão em curso estudos que pretendem avaliar a eficácia e segurança da realização de biopsias para confirmar a resposta completa e evitar a cirurgia¹¹.

Quando a resposta à terapêutica é parcial, a excisão é dirigida à área com captação anómala de contraste, identificada na ressonância mamária, com a intenção de excisar com margens livres de tumor a doença residual.

Relativamente ao estadiamento axilar, já discutido nas perguntas anteriores, este deve ser feito após o tratamento sistémico primário no caso de uma axila clinicamente negativa ao diagnóstico, com recurso à biopsia de GS, dado que a probabilidade de esvaziamento axilar é menor e a informação prognóstica equivalente. Perante uma

axila positiva ao diagnóstico, deve ser sempre feito o esvaziamento axilar após o tratamento neoadjuvante, mesmo quando perante uma resposta clínica completa, até eventual atualização das recomendações internacionais.

QUAL O PAPEL DA CIRURGIA NO TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO?

No cancro da mama localmente avançado a cirurgia está indicada após a terapêutica sistémica primária¹². Após tratamento sistémico neoadjuvante, com ou sem radioterapia, a maioria das doentes serão propostas para cirurgia. Nestes casos, a mastectomia com esvaziamento axilar será a proposta mais frequente, embora em alguns casos seja possível propor cirurgia conservadora. Se o diagnóstico inicial for o de carcinoma inflamatório, as recomendações de tratamento sistémico mantêm-se, embora a proposta cirúrgica contemple apenas a mastectomia com esvaziamento axilar, ainda que tenha ocorrido boa resposta clínica ao tratamento neoadjuvante. Nestes casos, a reconstrução mamária imediata é desaconselhada devido ao risco de recidiva local na pele na zona da mastectomia, devido à infiltração da derme por células malignas.

Quando o diagnóstico inicial tem a classificação de estágio IV, ou seja, cancro da mama com metástases à distância na altura do diagnóstico, a evidência científica sustenta cada vez mais a recomendação de não abordar cirurgicamente o tumor primário¹³. Contudo, a cirurgia poderá ser considerada em alguns casos, sobretudo se daí advier uma melhoria da qualidade de vida para a doente, ou ainda no caso de doença metastática sem progressão (habitualmente doença óssea controlada com tratamento hormonal e terapia moduladora do osso, opção que deverá ser decidida caso a caso). Outro aspeto que poderá ser tido em conta quando a cirurgia é discutida, será a probabilidade de evitar complicações futuras da parede torácica decorrentes do desenvolvimento e crescimento do tumor. De acrescentar que a

cirurgia deverá ter como objetivo a obtenção de margens livres com abordagem axilar ipsilateral adequada, de acordo com o estadiamento axilar.

A GENÉTICA DO CANCRO DA MAMA E A CIRURGIA DE REDUÇÃO DO RISCO. O QUE CONSIDERAR?

O aconselhamento e as opções a considerar em indivíduos vistos como de alto risco para o cancro da mama, pela história familiar ou com mutação genética conhecida, devem ser considerados no âmbito de uma equipa multidisciplinar e em centros especializados¹⁴. A mastectomia profilática é a principal opção de redução de risco para estas doentes. Existem outras opções a considerar, mas apenas a cirurgia da mama será aqui abordada.

Quando uma mulher pretende discutir uma eventual proposta cirúrgica de redução de risco, esta deve carecer de um intervalo de tempo entre a consulta inicial e a segunda consulta. Este período é importante para que a mulher possa refletir e discutir a opção cirúrgica com os seus familiares e amigos. Na consulta de cirurgia, devem ser descritas de forma sumária as opções cirúrgicas, incluindo uma descrição das eventuais complicações de cada uma das propostas e resultados estéticos. A mulher deve ser informada e decidir sobre a opção de preservar ou não o complexo aréolo-mamilar. Deverá também ser esclarecido que, independentemente da opção cirúrgica, o risco de desenvolver cancro da mama diminui consideravelmente, mas não se reduz a zero.

As mulheres portadoras de mutação, deverão ainda ser esclarecidas que o risco de desenvolver cancro da mama diminui com a idade.

Às mulheres que optem pela cirurgia de redução de risco para o cancro da mama deverá ser proposta consulta de avaliação psicológica. As opções de reconstrução mamária são as mesmas já descritas anteriormente, sendo que a mastectomia poupadora de pele e mamilo e a reconstrução mamária imediata com prótese é a opção mais frequente.

BIBLIOGRAFIA

1. Gentilini OD, Cardoso MJ, Poortmans P. Less is more. Breast conservation might be even better than mastectomy in early breast cancer patients. *Breast*. 2017 Jun 20;35:32-33.
2. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(5):1375-91.
3. Nahabedian MY. *Oncoplastic Surgery of the Breast*. Washington DC. Elsevier. 2009.
4. Association of Breast Surgery at BASO, Association of Breast Surgery at BAPRAS, Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, et al. Oncoplastic breast surgery – a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(1):S1-23.
5. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016; JCO2016710947.
6. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(4): 549-55.
7. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (alliance) ACOSOG 20011 randomized trial. *Ann Surg*. 2016;264: 413-20.
8. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
9. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3342-54.
10. Mittendorf EA, Buchholz TA, Tucker SL, et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg*. 2013; 257(2):173-9.
11. Nordaa, et al. Towards omitting breast cancer surgery in select patient groups: Assessment of pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy using biopsies—The MICRA trial. Poster. 2017 ASCO Annual Meeting.
12. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014;23(5):489-502.
13. Vesna B-R, Fitzal F, Steger GG. Patient-reported outcomes of the ABCSG 28 Positive Trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 1074).
14. Pruthi S, Heisey R, Bevers T. Personalized assessment and management of women at risk for breast cancer in North America. *Women's health*. 2015;11(2):213-24.

Impacto da radioterapia no tratamento do cancro da mama precoce e metastático

A.L. Vasconcelos e H. Pereira

RADIOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA PRECOZE

A radioterapia (RT) foi considerada até 1997, data de publicação dos resultados dos protocolos aleatorizados *British Columbia* e *Danish Group*, nada mais do que uma terapêutica locorregional no tratamento do cancro da mama (CM), associada a elevadas taxas de toxicidade cardiovascular¹, 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]; radioterapia 4D [4DRT]; *volumetric modulated arc therapy* [VMAT], etc.) associadas a um apertado controlo de qualidade, diminuíram de forma significativa o *ratio* tóxico/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 (SG), permitindo para além disso obter excelentes resultados cosméticos.

QUAIS AS INDICAÇÕES PARA RADIOTERAPIA ADJUVANTE NOS ESTÁDIOS INICIAIS PÓS-CIRURGIA CONSERVADORA NO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*/CANCRO INVASOR?

Todas as doentes portadoras de cancro *in situ* da mama (exceto lesões puras de carcinoma lobular *in situ* [LCIS], padrão clássico) ou cancro invasor da mama submetidas a cirurgia conservadora, devem realizar RT pós-operatória (1A *level of evidence* [LOE])²⁻⁵.

A RT, após cirurgia conservadora para o carcinoma ductal *in situ* (DCIS), reduz o risco de recorrência local em cerca de 50% das doentes com margens livres consideradas adequadas > 2 mm (evitando recidiva, reexcisões, melhor resultados cosméticos e diminuição de custos em cuidados de saúde). Esta recidiva local (RL) pode ocorrer em cerca de 50% dos casos sob a forma de DCIS e nos restantes 50%, sob a forma de doença invasora, com consequente aumento da taxa de mortalidade⁷. Vários índices de prognóstico (por exemplo, *Van Nuys Prognostic Index*) e nomogramas de decisão (por exemplo, *Memorial Sloan-Kettering* e *DCIS Score – 21Gene Oncotype DX® Recurrence Score Subset*) tentaram definir subgrupos de doentes onde a omissão da RT apresentasse um risco aceitável de recidiva local, sugerindo que, lesões de DCIS com < 1 cm, grau nuclear baixo ou intermédio, recetores hormonais

(RH) positivos e margens cirúrgicas adequadas, poderiam ser submetidas apenas a cirurgia, desde que esclarecidas dos riscos/benefícios das diferentes opções terapêuticas^{7,16}. Os protocolos ECOG 5194 (Fase II) e RTOG 98-4 demonstraram que mesmo em doentes muito bem selecionadas (DCIS baixo grau a intermédio com < 2,5 cm, ou alto grau com < 1 cm e margens livres > 3 mm) a RT reduz de forma significativa a taxa de recidiva local.

No cancro invasor da mama, em estádios iniciais, o benefício da RT pós-cirurgia conservadora foi estudado em numerosos protocolos clínicos, comparando vigilância com RT adjuvante^{6,8-10-15}. Em todos foi patente uma redução significativa da taxa de recorrência local (cerca de 70-75%) nas doentes submetidas a RT adjuvante, com consequente redução da taxa de mortalidade (por exemplo, redução da taxa de mortalidade de 5,4% na meta-análise do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* [EBCTCG])^{1,17}. Não foi também aqui possível, definir com segurança, subgrupos de doentes de baixo risco de RL, para os quais a omissão da RT pós-cirurgia conservadora seja aconselhada. No protocolo BASO II Trial, em doentes altamente selecionadas (idade > 70 anos, T [tumor primário] < 2 cm, NO, grau I, RH positivo e margens livres), com tumores de subtipos histológicos favoráveis, tratadas com cirurgia conservadora e não submetidas a terapêutica adjuvante, a RL foi ainda assim significativa, apresentando valores de RL mais baixos nos grupos de doentes submetidas a RT (0,7% *per annum*) ou tamoxifeno (0,8% *per annum*), quando comparadas com as submetidas unicamente a cirurgia (1,9% *per annum*). Os resultados mais favoráveis foram obtidos com a associação das duas terapêuticas adjuvantes (0% *per annum*)^{6,9}. O protocolo PRIME II tentou identificar subgrupos de doentes onde a omissão de RT fosse possível (idade > 65 anos, NO, RH positivo, T < 3 cm, margens livres > 1 mm e terapêutica hormonal). No entanto, verificou que baixos níveis de estrogénios, invasão linfovascular e grau III estavam associados a maior risco de RL. A omissão da RT foi considerada uma

opção em doentes idosas (com múltiplas comorbilidades [St. Gallen/Vienna 2017]).

SERÁ NECESSÁRIO IRRADIAR TODA A MAMA?

Com a introdução dos programas de rastreio de base populacional, implementados na maioria dos países ocidentais, a incidência do CM sofreu um aumento significativo. O diagnóstico precoce de CM em estádios iniciais, permitiu disponibilizar a um número crescente de doentes, cirurgia oncoplástica de preservação da mama, com resultados cosméticos excelentes, obrigando a disponibilizar tratamentos de RT a um universo crescente de mulheres. No entanto, pelo custo e complexidade da instalação de modernos centros de RT, capazes de realizar tratamentos de qualidade e em tempo útil, associados a custos sociais elevados (tempos de tratamento longos associados a deslocações das doentes e cuidadores para centros longe dos locais de residência), começaram a emergir esquemas de hipofracionamento e irradiação parcial da mama (APBI). De acordo com estudos realizados por Holland, o maior risco de recorrência local (90%) ocorre próximo do leito tumoral. Em grupos de doentes bem selecionadas (Quadro 1), a realização de APBI mostrou taxas de RL próximas dos resultados apresentados pelos tratamentos convencionais. Com base neste princípio, diversas técnicas de APBI são utilizadas, nomeadamente RT braquiterapia intersticial ou intracavitária, radioterapia intraoperatória (IORT) com raios X ou eletrões ao leito tumoral, bem como RT externa parcial conformacional (3DRT) ou IMRT²²⁻²³ (Quadro 2).

Será assim importante definir fatores de prognóstico relacionados com as características do tumor (imuno-histoquímicos, histológicos) e do indivíduo (genéticos e constitucionais) que permitam estratificar as doentes em grupos de risco de recidiva locoregional, e definir para quais é seguro omitir tratamento pós-operatório sistémico e/ou RT. Considerar a utilização dos

Quadro 1. Grupo favorável para APBI

	Fator	Critério
Doente	Idade	≥ 50 anos
	Mutação BRCA 1/2	Ausente
Patológicos	Dimensão do tumor	≤ 2 cm (componente invasivo)
	Estádio T	Tis ou T1
	Margens	Negativo mínimo de 2 mm
	Grau	Qualquer
	ILV	Sem
	Status recetores hormonais	Positivos
	Multicentricidade	Unicêntricos apenas
	Multifocalidade	Clinicamente uniifocal com dimensão total ≤ 2 cm
	Histologia	Ductal invasivo (muninoso, tubular ou coloidal)
	In situ puro	Permitido de detectado, grau nuclear baixo-intermédio, ≤ 2,5 cm dimensão, margens ressecção ≤ 3 mm
	Componente intraducto extenso	Não permitido
	Carcinoma lobular in situ associado	Permitido
Gânglios	Estádio N	pN0 (i-;i+)
	Cirurgia ganglionar	SN Bx ou esvaziamento ganglionar axilar
Tratamento	QT neoadjuvante	Não permitido

ILV: invasão linfovascular; SN Bx: biópsia do gânglio sentinela.
Adaptado de APBI Consensus statement update (Practical Radiation Oncology).

biomarcadores como auxiliares de decisão terapêutica.²³

A administração de dose adicional ao leito tumoral (boost), após irradiação de toda a mama, melhora o controlo local em todas as faixas etárias, mas de forma mais significativa nas idades mais jovens (< 50 anos)^{17;23}, não demonstrando no entanto qualquer benefício em termos de sobrevivência (1A LOE). Em mulheres idosas com tumores pequenos e fatores de bom prognóstico (histológicos e imuno-histoquímicos), o benefício absoluto do boost é menor, podendo ser ponderada a sua omissão.

QUAIS AS INDICAÇÕES DA RADIOTERAPIA ADJUVANTE PÓS-CIRURGIA RADICAL, NOS ESTÁDIOS INICIAIS DO CANCRO INVASOR D A MAMA?

Nas doentes submetidas a mastectomia total, a RT adjuvante reduz a taxa de RL nas seguintes situações: tumores grandes (T3 ≥ 5 cm), invasão da pele ou músculo, margens cirúrgicas escassas (< 1 mm) ou positivas, envolvimento ganglionar (indicação formal: sempre que quatro ou mais gânglios envolvidos, conglomerados ganglionares

Quadro 2. Estudos comparativos entre diferentes fraccionamentos e técnicas de radioterapia

Estudo	Esquemas RT mama vs. APBI	Resultados RT convencional vs. APBI
TARGIT-A (<i>targeted intraoperative RT</i>)	RT convencional 40-56 Gy + <i>boost</i> 10-16 Gy vs. 50 kV raios X: 5-7 Gy 1 cm/1 fr (intraoperatória)	4 anos RL 1% vs. 1% (p = 0.41) Atraso cicatrização 2% vs. 3% (p = 0.155) Toxicidade Grau 3/4 (dermatites, telangiectasias, dor) 2% vs. 1% (p = 0.002)
ELIOT (<i>electron intraoperative trial</i>)	RT convencional 50 Gy/25 fr + <i>boost</i> 10 Gy / 5 fr vs. Electrões intraoperatório 21 Gy/1 fr - na isodose 90%	5 anos RL 1% vs. 3% quadrante 0% vs. 2% mama 0% vs. 1% recidiva gânglios axilares
National Institute Oncology	RT convencional 42 Gy-50 Gy/21-25 fr vs. BT HDR multicateter 30,3-32 Gy/7-8 fr BT PDR multicateter 50 Gy 0,6-0,8 Gy/h	10 anos RL 5% vs. 6% (p = 0.5) Bom-excelente resultado cosmético 63% vs. 81% (p = 0.009)

RT: radioterapia; APBI: hipofracionamento e irradiação parcial da mama; TARGIT-A: *targeted intraoperative RT*; RL: recidiva local; ELIOT: *electron intraoperative trial*; BT HDR: braquiterapia de alta taxa de dose; BT PDR: braquiterapia pulsada.

ou invasão extracapsular) bem como outros fatores de prognóstico desfavoráveis. Deve ser considerada a realização de RT sempre que existam um a três gânglios metastizados (IA LOE). Em doentes de alto risco (perfil imuno-histoquímico desfavorável – RH negativos; HER2 positivo; índice proliferativo elevado; idade jovem; subgrupos histológicos desfavoráveis; multifocalidade; permeação linfovascular) e na ausência de metastização ganglionar (NO), a realização de RT adjuvante deve ser avaliada individualmente, ponderando sempre o risco vs. benefício entre o ganho terapêutico e a toxicidade (2B LOE)^{8,13-15,17,23-24}. Na publicação de 2014 da meta-análise da EBCTCG, no subgrupo de doentes com disseção axilar completa nível I e II e 1-3 gânglios positivos, a adição da RT reduziu a taxa de recidiva locorregional (20% vs. 4% aos 10 anos) e a recorrência global (46 vs. 34% aos 10 anos) bem como a mortalidade por CM (50 vs. 42% aos 20 anos). Na recente publicação dos resultados dos protocolos A-MA.20 do National Cancer Institut of Canada [NCIS]) e do protocolo B- EORTC 22922/10925, no grupo de doentes com um a três gânglios positivos (ambos os protocolos A e B) ou gânglios negativos de alto risco (protocolo A-MA.20), a irradiação

nodal regional, apesar de não ter impacto na SG, mostrou aos 10 anos, uma modesta mas significativa melhoria na Sobrevida Livre de Doença (SLD) (A – 82 vs. 77% e B – 72% vs. 69%); locorregional SLD (A – 95 vs. 92%) e SLD à distância (A – 86 vs. 82% e B – 78 vs. 75%). Em doentes submetidas a terapêutica neoadjuvante portadoras de cancro localmente avançado da mama (LABC) ou cancro inflamatório da mama (IBC), com resposta significativa ou completa, a decisão de RT adjuvante deverá ser sempre em função do estadiamento clínico inicial²⁶. Não existe de momento suficiente evidência para a omissão de RT adjuvante nos doentes LABC com resposta completa após terapêutica neoadjuvante, só devendo esta opção ser considerada em contexto de inclusão em protocolos de investigação a decorrer.

QUANDO IRRADIAR ÁREAS DE DRENAGEM GANGLIONAR?

Sempre que o esvaziamento axilar for considerado insuficiente ou houver uma relação desfavorável entre número de gânglios isolados/número de gânglios metastizados, a irradiação das áreas de drenagem ganglionar deve ser considerada.



Figura 1. Omissão de dose à axila, em planos: VMAT, IMRT e decúbito ventral. VMAT: volumetric modulated arc therapy; IMRT: radioterapia de intensidade modulada.

A irradiação das áreas de drenagem ganglionar está indicada sempre que estão presentes quatro ou mais gânglios axilares metastizados, ou na presença de conglomerados ganglionares, gânglios > 2,5 cm ou extensão extracapsular (ECE) (1A LOE).

Em doentes submetidas a esvaziamento axilar suficiente, com um a três gânglios metastizados, sem rotura de cápsula e sem presença de conglomerados ganglionares, ponderar irradiação axilar do nível III e região supraclavicular. Considerar a irradiação da cadeia mamária interna e região supraclavicular em tumores localizados aos quadrantes internos ou centrais e axila positiva (ASCO-ASTRO-SSO PMRT Focused guide line update JCO 20/12/2016; MA.20 – NCIC e EORTC 22922/10925).

Após biopsia de gânglio sentinela (GS), na qual foram diagnosticadas micrometástases, a decisão de irradiação nodal deverá ser tomada em função de outros fatores de risco de recidiva locorregional (idade, perfil imuno-histoquímico, características histológicas do tumor como, por exemplo, grau de diferenciação, subtipos histológicos e tamanho). Nos estudos AMAROS e ACO-SOG Z-11, doentes submetidas a cirurgia conservadora e biopsia de GS, com axila positiva com ou sem esvaziamento axilar ou RT adjuvante, apresentam taxas de RL semelhantes e aceitáveis^{5,9}. Não podemos esquecer que estas doentes foram tratadas antes de 2004, com técnicas de RT (tangenciais) atualmente em desuso, as quais, por defeito, irradiavam a axila com doses consideráveis. Desde 2004 que os planeamentos de RT,

baseados em técnicas sofisticadas de 3DRT, 4DRT, VMAT e IMRT, são altamente conformacionados, irradiando apenas a glândula mamária, administrando doses subterapêuticas à axila²⁹, devendo por isso ser planeada irradiação das áreas de drenagem ganglionar através de campos bem definidos de tratamento, nos casos de axila positiva (ver indicações atrás referidas) (2B LOE)^{25-26;29} (Fig. 1).

É POSSÍVEL REDUZIR O NÚMERO DE FRAÇÕES?

Em modelos radiobiológicos, o CM apresenta grande sensibilidade para fracionamentos superiores a 2 Gy, com um *ratio* alfa/beta (α/β) de cerca de 4 Gy, em contraste com o *ratio* muito mais elevado presente noutros tipos de tumor (por exemplo, carcinomas espinocelulares ginecológicos ou da cabeça e pescoço com um *ratio* α/β de cerca de 10 Gy). Este princípio tem vindo a ser explorado na irradiação total da mama (WBI), APBI e IORT, bem como em técnicas de *boost* integrado (SIB)²⁷.

Quatro estudos aleatorizados (START *trial* A, START *trial* B, Owen, Whelan) compararam esquemas de fracionamento convencional com esquemas de hipofracionamento de WBI em termos de isoefetividade. Alguns doentes foram tratadas com quimioterapia (QT) (pequena amostra com uso de taxanos) e hipofracionamento. Os estudos não revelaram aumento estatisticamente significativo da RL e os resultados cosméticos foram sobreponíveis, a longo prazo, em mulheres elegíveis, com mamas de tamanho pequeno ou

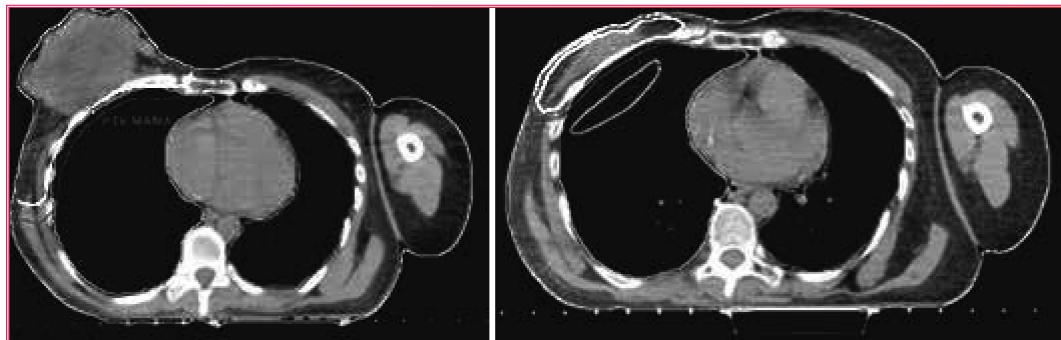


Figura 2. Radioquimioterapia de sensibilização, pré e pós-tratamento.

médio, idades superiores a 50 anos e gânglios negativos.

De acordo com o atual estado da arte o hipofracionamento no tratamento do CM foi considerado *standard of care* (St. Gallen/Vienna 2017 e ASCO 2017). O impacto dos esquemas de hipofracionamento na pneumo e cardiotoxicidade não estão ainda totalmente avaliados, especialmente em doentes com longa esperança média de vida e submetidas a terapêuticas sistêmicas cardiotóxicas, já que o período de latência necessário para o seu aparecimento ocorre > 15 anos (a maioria dos resultados tem um seguimento de 10 anos)²⁸.

RADIOTERAPIA E CANCRO METASTÁTICO DA MAMA

Qual o papel da radioterapia no cancro metastático da mama?

O cancro metastático da mama (MBC) é uma doença heterogênea com uma variabilidade de apresentações, desde a metástase solitária (oligometástase), à metastização difusa com envolvimento multiórgão.

Cerca de 50-60% das doentes portadoras de MBC irão necessitar, ao longo da sua vida, de RT com intuito paliativo, para alívio efetivo de sintomas, contribuindo de forma significativa para uma melhoria de qualidade de vida³¹⁻³².

A abordagem multidisciplinar das doentes portadoras de MBC é obrigatória, especialmente nas doentes oligometastizadas, já que podem beneficiar de uma maior agressividade terapêutica, não apenas sistêmica, mas também local, com intervenções cirúrgicas e/ou de RT «curativas», podendo atingir remissões completas e sobrevidas aumentadas. Esta população em estágio IV «potencialmente curável» representa cerca de 1-10% dos doentes com diagnóstico *de novo* de MBC³⁰⁻³⁷.

Em caso de doença locoregional resistente, a RT associada à QT de radiosensibilização pode apresentar taxas de controlo local significativas^{37,38} (Fig. 2).

QUAIS AS INDICAÇÕES PARA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DAS METÁSTASES?

A metastização óssea é um evento comum, ocorre em cerca de 80% dos casos, manifestando-se sobre a forma de dor de intensidade variável, hipercalcemia ou fratura patológica. O tratamento multidisciplinar com terapêutica sistêmica (hormonoterapia [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^{39,50}.

A compressão medular representa uma emergência em oncologia que pode condicionar danos neurológicos importantes, sensitivos e/ou motores, incontinência de esfínteres ou morte. A cirurgia descompressiva (laminectomia, vertebroplastia, etc.) está indicada em doentes com carga tumoral limitada, bom performance *status* (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 à corticoterapia, a probabilidade do benefício terapêutico é menor⁵⁵.

Cerca de 2-12% das doentes com CM são portadoras de metástases hepáticas e 20-50% de metástases pulmonares⁴⁰. A terapêutica sistémica representa o tratamento primário de eleição, com obtenção de respostas parciais ou completas, mais ou menos sustentadas e consequente aumento da sobrevida média.

Em doentes bem selecionadas, oligometastizadas, o tratamento local agressivo das metástases pulmonares ou hepáticas pode induzir respostas completas e sobrevidas prolongadas, com impacto na SG⁵³. A ablação da doença metastática pós-terapêutica sistémica pode ser obtida com exérese cirúrgica ou radiocirurgia.

QUAIS AS INDICAÇÕES PARA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA RECIDIVA CUTÂNEA LOCORREGIONAL?

O local de falência locorregional mais frequente ocorre a nível da parede torácica e região supraclavicular⁴⁴. Sempre que possível, a excisão completa da recidiva cutânea deve ser tentada, seguida de RT pós-exérese, independentemente da abordagem terapêutica sistémica. Em doentes previamente submetidas, a RT local, a reirradiação deve ser ponderada após avaliação individualizada, em função da análise radiobiológica, presença de toxicidade prévia e intervalo intertratamentos. A sobrevida aos 10 anos pode atingir 50%⁴⁵. A reirradiação é complexa, no entanto, é consensual a utilização

de técnicas mais conformacionadas e RT externa associada a hipertermia⁴⁶.

QUE PROTOCOLOS E DOSES UTILIZAR?

Mais de 100 esquemas de fracionamento de RT diferentes são usados a nível mundial⁴⁷. Cerca de 30 protocolos prospetivos aleatorizados foram realizados e completados nas últimas três décadas. Poucas áreas estão tão bem estudadas, comparando regimes de fração única com regimes multifrações. Quatro regimes de fracionamento são equivalentes no tratamento das metástases ósseas sintomáticas: 30 Gy em 10 frações, 24 Gy em 6 frações, 20 Gy em 5 frações, 8 Gy em fração única. Estes esquemas são equivalentes em termos de alívio sintomático, precocidade e tempo médio de duração de resposta (Tabela 1). O uso de qualquer um destes quatro esquemas de fracionamento é considerado pelo National Quality Forum (NQF), como medida de qualidade⁴⁸.

Esquemas de fração única apresentam várias vantagens, não só em termos de comodidade e conveniência para doentes e cuidadores, como também menor toxicidade induzida pela RT⁴⁹.

Regimes multifração com doses totais mais elevadas, da ordem de 20-30 Gy, devem ser consideradas sempre que exista componente extraósseo de tecidos moles, lesões osteolíticas com risco ou presença de fratura^{39,47}.

De forma consistente, quase todas as séries demonstram que regimes de fração única estão associados a maior necessidade de retratamento da mesma área, quando comparadas com esquemas de fração, respetivamente 20 vs. 8%, em especial nas doentes com esperança média de vida alargada^{39-40,49}.

QUAL O PAPEL DA RADIOTERAPIA NO CONTEXTO OLIGOMETASTÁTICO?

O conceito de doença oligometastática foi pela primeira vez definido em 1995, referindo-se a um estágio em que a doença se disseminou para

Tabela 1. Nomograma de decisão Memorial Sloan-Kattering

Ensaio, ano	Dose de randomização/número de frações	Taxa de resposta SF (%)	Taxa de resposta MF (%)	Taxa de re-tratamento SF/MF (%)	Resposta completa SF (%)	Resposta completa MF (%)
Bone pain trial working party, 1999	8 Gy/1 vs. 20 Gy/5	274/351 (78)	257/330 (78)	23/10	57	58
Dutch bone metastasis study 1999 & 2004	8 Gy/1 vs. 24 Gy/6	395/556 (71)	396/543 (73)	24/6	37	33
Hartsell, et al., 2005	8 Gy/1 vs. 30 Gy/10	187/455 (41)	188/433 (42)	18/9	15	18

SF: single fraction; MF: multi-fraction.

outros órgãos que não o seu local de origem (por exemplo, fígado, pulmão, cérebro, ossos ou glândula adrenal, etc.), atualmente definida como baixo volume de doença metastática com limitado número e tamanho de lesões (até cinco metástases e não necessariamente no mesmo órgão)⁵¹.

Neste grupo de doentes, em estágio IV «potencialmente curáveis», equacionou-se a hipótese de que a erradicação de toda a doença conhecida poderia resultar em sobrevidas alargadas ou mesmo cura, em subgrupos bem selecionados de doentes⁵².

É, no entanto, controverso, com baixos níveis de evidência, se este benefício de sobrevida alargada se deve unicamente a tratamentos mais agressivos e radicais, ou se, pelo contrário, se deve a uma escolha mais seletiva de doentes com melhor PS e/ou tumores de menor perfil de agressividade. São necessários protocolos aleatorizados de investigação.

A ablação da doença metastática pode ser obtida com exérese cirúrgica ou radiocirurgia, uma técnica de RT emergente, que utiliza esquemas de hipofracionamento extremo, administrando com grande precisão elevadas doses de radiação por fração, altamente conformacionadas a pequenos volumes tumorais, com taxas de controlo local elevadas. Embora seja uma técnica segura, existem riscos assumidos de toxicidade e mortalidade, embora com baixa incidência⁵³ (Fig. 3).

A metastização cerebral, meníngea e medular são uma importante causa de morbilidade e

mortalidade, ocorrendo em cerca de 15-25% das doentes com CM (podendo atingir mais de 50% nos tumores triplo negativos ou HER2 positivo)⁵⁷.

A incidência destes eventos tem aumentado, devido não só a SG mais alargadas das doentes portadoras de CM, como também em consequência de métodos de deteção diagnóstica mais sofisticados e sensíveis (por exemplo, RM).

Quando não tratada, a doença metastática do sistema nervoso central (SNC) origina dor intensa e défices neurológicos significativos^{53-54,58}.

Deve ser iniciado tratamento tão urgente quanto possível, já que este quadro clínico pode causar convulsões e/ou evoluir para a morte por hipertensão intracraniana (HIC) e herniação das amígdalas cerebelosas. Elevadas taxas de mortalidade e morbilidade são expetáveis.

A finalidade do tratamento é o alívio da dor, a recuperação dos défices neurológicos, bem como a melhoria da qualidade de vida. Em função das características do doente e do tumor (idade, PS, SLD, extensão da doença metastática extracraniana, controlo do tumor primário, localização, número e tamanho das lesões metastáticas do SNC), as opções de tratamento podem ir desde medidas de conforto (por exemplo, corticoterapia), irradiação cerebral total (WBRT) ou, em doentes bem selecionadas, neurocirurgia ou radiocirurgia⁵⁴. Isolada ou em associação com cirurgia, a RT

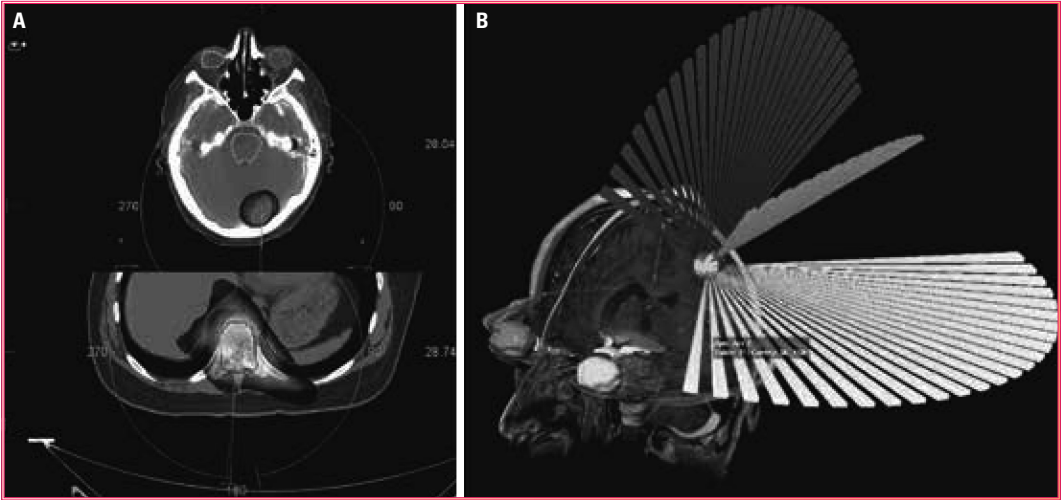


Figura 3. Exemplo de tratamentos radiocirúrgicos, em contexto paliativo.

Tabela 2. GPA específico de diagnóstico⁴¹⁻⁴³

		Critérios de score GPA				
Fatores de prognóstico significativos						
Cancro da mama		0	0.5	1.0	1.5	2.0
	KPS	< 60	60	70-80	90-100	
	RE/RP/HER2	Triplo negativo		RE/RP + HER2–	RE/RP – HER2+	Triplo positivo
	Idade	≥ 70	< 70			

ECM: metástases extra-cerebrais; RE: receptor de estrogénios; GPA: *graded prognostic assessment*; HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*; KPS: *Performance status segundo Karnofsky*; RP: receptor de progesterona.

é altamente eficaz, inibindo a progressão tumoral e induzindo resposta sintomática precoce⁵⁶. Em doentes com Índice de Karnofsky (IK) inferior a 70%, ou corticorresistentes, a realização de RT não apresenta ganho terapêutico no controlo de sinais ou sintomas, ou na mortalidade.

É crucial adaptar o tratamento, com um balanço custo/benefício equilibrado, de forma multidisciplinar e individualizada, tendo sempre em conta as necessidades do doente, sem obstinação terapêutica. Vários índices prognósticos têm sido utilizados, para estratificar estas doentes e tentar facilitar decisões terapêuticas, em função de alguns

fatores de prognóstico que permitam prever respostas e comparar resultados (Tabela 2).

O *Graded Prognostic Assessment* (GPA)⁵⁷ é um índice de prognóstico específico, baseado em fatores de prognóstico apenas aplicáveis a doentes portadoras de CM.

Doentes oligometastizadas (menos de cinco metástases cerebrais), com bons índices de prognóstico, ou seja, um *score GPA* de 4,0, beneficiam de uma abordagem terapêutica mais agressiva, com *debulking* cirúrgico complementado com RT, permitindo assim obter melhores resultados do que com terapêuticas isoladas (cirurgia ou RT). Em

doentes com metastização cerebral múltipla, irrecorrível, a WBRT aumenta a sobrevida média de um mês (comparada com corticoterapia) apenas para três a seis meses⁵⁴⁻⁵⁷. Doentes submetidas apenas a radiocirurgia apresentaram menor detioração cognitiva mas um maior risco de recidiva (60% em 12-18 meses, segundo o estudo ASCO 2017)

BIBLIOGRAFIA

- Clarke M, Collins R, Darby S, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;366:2087-106.
- Cutuli B, De Lafontan, Kiriva, et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: is long-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. *Radiation Oncology*. 2015;10:110.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4040-6.
- Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomised phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(32):4054-9.
- Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JL, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast conserving-surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3762-9.
- Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancer of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002;20(20):4141-49.
- Julia White MD. Do we need to irradiate all small invasive breast cancers and DCIS? ASCO Educational Book. 2013.
- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:2326-33.
- Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(1):11-6.
- 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;347:1233-41.
- Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage III carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg*. 1994;18:70-5.
- Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised Controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group*. *Lancet*. 1996;348:708-13.
- Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer*. 1996;77(6):1094-100.
- Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: randomized trial. The Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82:1851.
- Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*. 2001;84(2):164-9.
- Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomised phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4054-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 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;378(9804): 1707-16.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
- Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al.; GEC-ESTRO breast cancer working group. Patient selection for accelerated partial-breast 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 based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94(3):264-73.
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
- Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Tobias JS, Joseph D, Baum M. Partial breast irradiation and the GEC-ESTRO trial. *Lancet*. 2016; 387(10029):1717.
- 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;7(2):73-9.
- Harris LN, Ismaila N, McSahne LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Onc*. 2016;34(10): 1134-50.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8 135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
- Belkacemi Y, Kaidar-Person O, Poortmans P, et al. Patterns of practice of regional nodal irradiation in breast cancer: results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Nodal Radiotherapy (NORA) survey. *Ann Oncol*. 2015;26(3):529-35.
- Bernier J. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(3):180-9.
- Sedlmayer F, Sautter-Bühl ML, Budach W, et al., Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/ÖGRO). *Strahlenther Onkol*. 2013;189(3):193-6.
- 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;81(1):59-68.
- Aguiar A, Gomes Pereira H, Azevedo I, Gomes L. Evaluation of axillary dose coverage following whole breast radiotherapy: variation with the breast volume and shape. *Radiother Oncol*. 2015; 114:22-7.

30. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(6):409-18.
31. Steinauer K, Gross MW, Huang DJ, Eppenberger-Castori S, Güth U. Radiotherapy in patients with distant metastatic breast cancer. *Radiat Oncol*. 2014;30;9:126.
32. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. *Cancer*. 2005;104(6):1158-71.
33. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2014;3.
34. Kataja V, Castiglione M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 2):ii11-ii13.
35. Metastatic Breast Cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO) – MBC Task Force. *Breast*. 2007;16:9-10.
36. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M, Ohno Y, Kosaka T. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol*. 2012;105:104-10.
37. Shaughnessy JN, Meena RA, Dunlap NE, et al. Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Locally Recurrent or Advanced Inoperable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(2):135-42.
38. Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, Genestie C, Moureau-Zabotto L, Blondon J. Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced non inflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):1062-73.
39. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):965-76.
40. Wiltshire S, Potter A. Palliative radiotherapy in modern practice. *Cancer Forum*. 2012;36(2).
41. Lee YTN. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol*. 1983;23(3):175-80.
42. De Bari B, Guillet M, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases hépatiques. *Cancer Radiother*. 2011;15:72-6.
43. Pocinho R, David Roberge Stereotactic Radiotherapy for Liver Metastases. *Oncology & Hematology Review*. 2012;8(1):43-7.
44. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 2000;18:2817-27.
45. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 e DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1999;35:32-8.
46. Harms W, Budach W, Dunst J, et al., Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2016;192:199-208. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences
47. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1501-10.
48. NQF. #1822 External Beam Radiotherapy for Bone Metastasis. 2012.
49. Hartzell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):798-804.
50. Johnstone C, Lutz ST. External beam radiotherapy and bone metastases. *Ann Palliat Med*. 2014;3(2):144-22.
51. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Published simultaneously in *The Breast* (The Breast 31:244-59, 2017) and *Annals of Oncology* (Annals of Oncology 28: 16-33, 2017).
52. Macdermed DM, Weichselbaum RR, Salama JK. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol*. 2008;98(3):202-6.
53. Carey Sampson M, Katz A, Constone LS. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol* 2006;16(2):67-76.
54. Soffietti R, Abacioglu U, Baumber B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-174.
55. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1613-24.
56. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, 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*. 2010;77(3):655-61.
57. Sperduto, Xu Z, Sneed P, et al. The graded prognostic assessment for women with brain metastases from breast cancer (GPA-Breast): a Diagnosis-Specific Prognostic Index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:S6-S7.
58. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643-8.

Cancro da mama HER2 positivo

J.M. Ribeiro, B. Sousa e F. Cardoso

DEVE REALIZAR-SE PERTUZUMAB EM CONTEXTO ADJUVANTE?

A adição de pertuzumab ao tratamento *standard* (quimioterapia [QT] e trastuzumab) foi avaliada no estudo clínico APHINITY (NCT01358877)¹. Trata-se de um estudo duplamente cego, aleatorizado, de fase III, que selecionou 4800 doentes para receberem QT e trastuzumab com pertuzumab ou placebo. Os primeiros resultados de eficácia (sobrevivência livre de doença invasiva [iDFS]) foram reportados com um *follow-up* de 45 meses e demonstram uma melhoria marginal nas taxas iDFS com a adição de pertuzumab vs. placebo (94,1 vs 93,2%; HR: 0,81; IC 95%: 0,66-1,00). O benefício parece ser mais marcado nos doentes de alto risco (doença ganglionar axilar) como demonstra a análise de subgrupo planeada (92 vs. 90,2%; HR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,96). Importa referir que a ocorrência de eventos adversos de grau 3 ou superior foi mais frequente com pertuzumab (64 vs. 57%). A diarreia, a anemia e a neutropenia constituíram os efeitos adversos mais frequentes. A toxicidade cardíaca foi infrequente em ambos os grupos (0,7% com pertuzumab vs. 0,3% com placebo). A adição de pertuzumab ao esquema de tratamento não deve constituir uma prática generalizada, devendo ser discutida caso a caso. Na opinião da maioria dos centros mundiais, com a qual concordamos, a utilização do pertuzumab adjuvante não deve constituir uma prática generalizada, devendo ser discutida caso a caso e limitada

a doentes de alto risco nos quais não foi efetuada terapêutica neoadjuvante que deverá ser o tratamento preferencial.

QUAL É A DURAÇÃO IDEAL DO TRATAMENTO ANTI-HER2 ADJUVANTE?

Trastuzumab

Os grandes ensaios clínicos de trastuzumab adjuvante mostraram um aumento da sobrevivência livre de doença (SLD) e a maioria também mostrou aumento da sobrevivência global (SG)².

Uma meta-análise da Cochrane, com um período de *follow-up* de 18-65 meses e que incluiu 11.991 doentes (dados reunidos até fevereiro de 2010), obteve um *hazard ratio* (HR) combinado para a SLD de 0,60 (intervalo de confiança a 95% [IC 95%] de 0,50 a 0,71, $P < 0,00001$) e um HR combinado para a SG de 0,66 (IC 95%: 0,57-0,77; $p < 0,00001$)².

Esta importante magnitude de eficácia foi confirmada em 2012, aquando dos resultados finais do estudo *Herceptin Adjuvant* (HERA)³, e da atualização dos resultados conjuntos dos estudos americanos NSABP B-31 e NCCTG N9831⁴.

Por outro lado, o estudo HERA mostrou que não há benefício na administração de trastuzumab durante dois anos vs. a administração durante um ano em contexto (neo)adjuvante, quer em termos de eficácia terapêutica quer em termos de segurança cardíaca (a taxa de eventos

cardíacos adversos assintomáticos/minimamente sintomáticos aumenta de 4,1 para 7,2%, com o prolongamento do anticorpo até dois anos)³, embora sem grande aumento da toxicidade cardíaca grave.

O ensaio clínico francês *Protocol of Herceptin Adjuvant with Reduced Exposure* (PHARE)⁵ foi um estudo de não-inferioridade, comparando 6 a 12 meses de terapêutica. Com um *follow-up* de 3,5 anos, o estudo foi negativo, ou seja, foi incapaz de provar que seis meses de trastuzumab era não-inferior a 12 meses.

Até ao presente, uma ano de terapêutica com trastuzumab adjuvante mantém-se como o *gold standard* terapêutico. Existem, no entanto, vários estudos cujos resultados são aguardados explorando a duração e os custos do trastuzumab adjuvante.

Pertuzumab

Nos doentes em que se considera a realização de pertuzumab em contexto adjuvante, o tratamento deve ser realizado de 21/21 dias até se completar um ano de tratamento (dose de carga com 840 mg, seguidos de 420 mg) tal como preconizado no estudo APHINITY¹.

QUAL O REGIME DE QUIMIOTERAPIA IDEAL PARA ADICIONAR AO TRASTUZUMAB? QUAL O OBJETIVO DA TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE?

A maioria dos estudos de trastuzumab em contexto adjuvante utilizou regimes de QT que incluíram antraciclina com ou sem taxanos. O estudo BCIRG 006⁶ *trial* não conseguiu provar que o braço sem antraciclina (docetaxel, carboplatina, trastuzumab [TCH]) fosse equivalente ao braço com antraciclina e taxanos (SG de 92% para o braço contendo antraciclina e trastuzumab e de 91% para o braço TCH)⁶. Desta forma o tratamento *standard* deve incluir antraciclina. No entanto, o regime de QT poderá ser considerado, em caso de doentes com contraindicação ou

possível toxicidade aumentada às antraciclina, a saber idosos e valores limítrofes de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).

No cancro de mama HER2+, vários estudos de fase II em neoadjuvante, avaliaram o papel do trastuzumab em combinação com diferentes regimes de QT demonstrando de forma consistente a sua atividade antitumoral com taxas de reação em cadeia da polimerase (pCR) que variaram entre 12-76%⁷. Vários estudos de fase III confirmaram posteriormente que a adição de trastuzumab determina um aumento significativo nas taxas de pCR em doentes com cancro de mama operável ou localmente avançado/inflamatório⁸. Em ambos os estudos o trastuzumab foi adicionado a um regime de QT contendo antraciclina e taxanos.

A avaliação da terapêutica dupla anti-HER2 também foi realizada em contexto neoadjuvante. Os estudos clínicos Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation (Neo-ALLTO), Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast cancer (CHER-LOB), TBCRC006 e NSABP-B41 avaliaram lapatinib e trastuzumab, enquanto os estudos NeoSphere e Tryphaena avaliaram a combinação de pertuzumab e trastuzumab. De uma forma geral, todos estes estudos demonstraram que a terapêutica anti-HER2 dupla permite um aumento das taxas de pCR e pode ser combinada de forma segura com QT. A avaliação de um esquema sem antraciclina foi realizada no ensaio clínico de fase III – TRAIN-2 – que aleatorizou 438 doentes com estádio II-III para receberem nove ciclos de paclitaxel (80 mg/m² dia 1 e 8) e carboplatina (AUC = 6 mg/ml·min) (braço A) ou três ciclos de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), e ciclofosfamida (500 mg/m²) seguidos por seis ciclos de paclitaxel e carboplatina (braço B)⁹. Ambos os braços receberam trastuzumab (6 mg/kg, dose carga 8 mg/kg) e pertuzumab (420 mg, dose carga 840 mg) concomitante com todos os ciclos de QT, de 21/21 dias. O *endpoint* primário foi pCR (ypT0/is,ypN0). Com um *follow-up* de verificou-se que as taxas de pCR não diferiram entre ambos os braços (braço A 68% [IC 95%: 61-74] vs. braço B 67% [IC 95%: 60-73], p = 0,75). Em relação à toxicidade, objetivou-se

uma maior incidência de neutropenia febril grau 3 (11% vs. 2%) e declínio grau 2 da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (29% vs. 18%) no braço de tratamento contendo antraciclina. Aguardam-se os dados de *endpoints* de longa duração (DFS/OS) para se poder afirmar se um esquema sem antraciclina tem a mesma eficácia que um esquema com antraciclina.

Com base em toda a evidência previamente descrita, o esquema neoadjuvante *standard* na Europa consiste num regime de QT sequencial contendo antraciclina e taxanos com terapêutica anti-HER2 (trastuzumab), incorporada concomitantemente na altura em que se inicia o taxano. O tratamento de QT deve ser realizado inteiramente no período pré-operatório, sendo a terapêutica anti-HER2 com trastuzumab realizada até se completar 1 ano ou 18 administrações.

A Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) concederam uma aprovação condicional para o esquema de tratamento neoadjuvante duplo anti-HER2 com trastuzumab e pertuzumab, em doentes com tumores superiores a 20 mm ou com N1, baseado principalmente nos resultados do estudo NeoSphere. Nos consensos mais recentes de St. Gallen¹⁰ foi defendido a utilização de terapêutica dupla anti-HER2 neste contexto. Para os doentes tratados com pertuzumab em contexto neoadjuvante não existem dados disponíveis para orientar a utilização de pertuzumab adjuvante. A recomendação atual é continuar trastuzumab em monoterapia em adjuvante por uma duração total de um ano.

OS PEQUENOS TUMORES (T1_{a,b}NOMO) DEVEM OU NÃO SER TRATADOS COM TRASTUZUMAB? E OS TUMORES HER-2+/RH+?

Os tumores com menos de 1 cm (T1_{a,b}NOMO) estão pouco representados nos grandes estudos adjuvantes, contudo parecem beneficiar da administração do trastuzumab, como é sugerido nas análises de subgrupo de um desses grandes ensaios (BCIRG 006)⁶, em séries retrospectivas de várias instituições de referência ou ainda em bases

de dados nacionais de países¹¹⁻¹². Contudo, os resultados de duas grandes coortes recentemente publicados revelam que o risco de metástases à distância para estas doentes é baixo. No entanto, a recomendação para tratar tumores T1b (> 0,5 cm e ≤ 1,0cm) com axila negativa com QT e trastuzumab adjuvantes mantém-se nas linhas de orientação da European Society for Medical Oncology (ESMO)¹³ e de St. Gallen 2017¹⁰. Faltam dados prospetivos para responder em definitivo a esta questão e o tratamento dos pequenos tumores HER2 positivos deverá ser discutido entre o médico e o doente caso a caso.

Os tumores de subtipo intrínseco «luminal-B like HER2 positivo», ou seja HER-2+/RH+, devem incluir no seu regime terapêutico o esquema *standard* de QT (taxano ± antraciclina), sendo possível nalguns casos selecionados evitar-se a administração de antraciclina, trastuzumab e hormonoterapia (HT). Em situações em que a QT esteja contraindicada, nomeadamente devido a comorbilidades, os peritos recomendam a administração de trastuzumab com HT¹⁰.

QUAL A MELHOR VIA PARA A ADMINISTRAÇÃO DE TRASTUZUMAB – ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA?

O estudo de fase III, HannaH, conduziu à aprovação da formulação subcutânea do trastuzumab, na dose fixa de 600 mg, a qual contém hialuronidase recombinante (que hidrolisa de forma transitória a matriz subcutânea) para evitar barreiras de absorção do produto. Este estudo neoadjuvante incluiu 596 doentes com tumores da mama operáveis e HER2 positivos e aleatorizou-as para trastuzumab endovenoso (EV) (8 mg/kg dose de carga seguida de 6 mg/kg de 3/3 semanas) ou dose única e fixa de 600 mg de trastuzumab subcutâneo (SC) de 3/3 semanas (sem necessidade de dose de carga)¹⁴. O estudo foi desenhado para testar a hipótese de não-inferioridade da formulação SC face à formulação EV, tendo como dois objetivos primários a eficácia (comparada em termos de percentagens de resposta patológica

completa) e parâmetros farmacocinéticos. O estudo foi positivo, sendo de sublinhar que o número de efeitos adversos graves foi comparável em ambos os braços. Os resultados atualizados deste estudo são tranquilizadores e revelam que em indivíduos com peso corporal elevado (79 kg e superior) a exposição ao fármaco é semelhante em ambas as formulações, enquanto em indivíduos de peso mais baixo (< 59 kg), a formulação SC resultou em maior exposição ao fármaco.

Por outro lado, foram levados a cabo outros estudos em paralelo para avaliar a preferência e satisfação dos doentes e dos profissionais de saúde face aos diferentes dispositivos e vias de administração. O estudo PrefHer confirmou a clara preferência dos doentes pela via SC (independentemente de ser através de seringa ou dispositivo específico criado para o efeito, administrado pelo próprio ou por outrem), não tendo havido novos dados relativamente à segurança¹⁵. O trastuzumab SC surge assim como a opção preferida dos doentes, permitindo também poupar tempo e recursos no hospital de dia.

QUAL A CORRELAÇÃO DE RESPOSTA A TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE ANTI-HER2 COM SOBREVIVÊNCIA E COMO É QUE ESTA PODE INFORMAR O PROGNÓSTICO E AS DECISÕES TERAPÊUTICAS PÓS-CIRURGIA?

A utilização de pCR como um *endpoint* de *outcomes* a longo prazo tem sido extensivamente discutida no tratamento neoadjuvante do cancro de mama. Nos subtipos biológicos mais agressivos (cancro de mama triplo negativo e HER2 +vo/ RH negativo) a análise combinada do *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* (CTNeobc) demonstrou o valor prognóstico de pCR¹⁶. Nesta análise a obtenção de pCR esteve associada a uma OS de 92% nos doentes com cancro de mama HER2+/RH- e de 71% nas doentes com HER2+/RH+. Alguns estudos que sugerem a existência de correlação entre pCR e *outcomes* a longo prazo, tais como:

– Estudo NOAH, que comparou trastuzumab e QT vs QT, em doentes com cancro de mama localmente avançado/inflamatório da mama HER2+ a adição de trastuzumab determinou um benefício absoluto na pCR de 20%⁸. Adicionalmente com cinco anos de *follow-up* foi documentada uma redução do risco de recorrência e de morte de 36 e 34% respetivamente.

No entanto outros importantes estudos revelaram uma discordância entre melhoria de pCR em contexto neoadjuvante com terapêutica dupla anti-HER2 e *outcomes* a longo prazo em contexto adjuvante. No estudo Neo-ALTTO, a adição de lapatinib a paclitaxel e trastuzumab resultou numa melhoria das taxas de pCR (51,3 vs. 29,5%)¹⁷, sendo que em contexto adjuvante – ALLTO – com um *follow-up* médio de 4,5 anos não se objetivou uma melhoria significativa da DFS com a combinação de lapatinib e trastuzumab comparada com trastuzumab apenas (HR: 0,84; IC 97,5%: 0,7-1,02)¹⁸.

O estudo Tryphaena¹⁹ mostrou pCR entre 57,3 e 66,2% com o bloqueio duplo, enquanto o benefício obtido no estudo Aphinity foi muito modesto (DFS: 94,1 vs. 93,2%; HR: 0,81).

A noção prevalente de que a pCR constitui um *surrogate endpoint* de *outcomes* a longo prazo, na população de doentes com cancro de mama HER2+, tem levado ao desenvolvimento de estratégias de tratamento alternativas pós-neoadjuvantes, baseadas na presença ou ausência de doença residual. Em doentes com doença residual a realização de terapêutica adicional está a ser testada no estudo KATHERINE.

QUAL O TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DO CANCRO DE MAMA AVANÇADO HER2+?

O cancro da mama avançado continua a ser uma doença incurável, em que os objetivos de tratamento são o aumento da sobrevivência mas também da qualidade de vida associada²⁰. Embora o cancro da mama com sobre-expressão do receptor HER2 (HER2+) tenha estado tradicionalmente associado a mau prognóstico, o desenvolvimento

das terapêuticas anti-HER2 conseguiu reverter essa tendência. Um estudo retrospectivo²¹ do MD Anderson Cancer Center (MDACC) comparou a SG em três grupos de doentes com doença metastática de novo (n = 2091): doença HER2+ tratada com trastuzumab em primeira linha; doença HER2+ sem tratamento com trastuzumab e doença sem sobre-expressão do recetor HER2 (HER2 negativa). A taxa de sobrevivência a um ano foi superior no grupo de doentes HER2+ com tratamento com trastuzumab (86,6%), seguida de doença HER2 negativa (75,1%) e finalmente doença HER2+ sem tratamento (70,2%). Para além disso, novos agentes anti-HER2 têm sido recentemente incorporados na clínica, aumentando as opções de tratamento deste subtipo de cancro da mama que terão impacto na sobrevivência destes doentes.

Os vários agentes anti-HER aprovados para uso clínico são o trastuzumab (anticorpo monoclonal contra o domínio IV do componente extracelular da proteína HER2), lapatinib (inibidor tirosina quinase do EGFR e HER2), pertuzumab (anticorpo monoclonal contra o domínio II da proteína HER2) e anticorpo com propriedades do trastuzumab conjugado com a QT emantane (T-DM1).

O tratamento de primeira linha da doença HER2+ deve ser um regime de associação de QT a terapêutica anti-HER2, a não ser que haja contraindicação como, por exemplo, disfunção cardíaca grave²⁰. Vários estudos aleatorizados, a maior parte deles de primeira linha, mostraram aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS), do tempo para progressão (TTP) e da OS com a combinação de QT (taxanos, vinorelbina) a trastuzumab vs. QT isoladamente. Recentemente, o pertuzumab foi também aprovado para tratamento de primeira linha baseado nos resultados do estudo CLEOPATRA. Este foi um estudo aleatorizado, de fase III, que incluiu 808 doentes e em que a associação de pertuzumab, trastuzumab e docetaxel comparada com docetaxel e trastuzumab apresentou aumento do PFS em cerca de 6,3 meses (HR: 0,68; IC 95%: 0,58-0,80; P < 0,001) e da OS em 15,7 meses (HR: 0,68; IC 95%: 0,56-0,84)²². Este tornou-se assim o tratamento de primeira

linha preferencial da doença HER2+(3). De notar que só cerca de 10% dos doentes em cada braço do estudo realizaram tratamento prévio com trastuzumab, sendo a maioria da população não previamente exposta a terapêutica anti-HER2, o que é o oposto na prática clínica atual. Estes serão provavelmente os doentes que mais beneficiarão da utilização do pertuzumab.

A média de ciclos de docetaxel realizados foi de 8, sendo mantida a associação de trastuzumab e pertuzumab até progressão da doença. O regime de combinação com pertuzumab esteve associado a um aumento das seguintes toxicidades (cerca de 2 a 5% de percentagem superior): diarreia, mucosite, neutropenia febril (NF), *rash*, pele seca, cefaleias e prurido. Em termos de toxicidade de grau 3 foi também superior no grupo de pertuzumab a neutropenia (49 vs. 46,2%) e a diarreia (9,3 vs. 5,1%), sendo contudo as mortes provocadas por NF/infeção, similares nos dois grupos (1,5% vs. 1,7%). De notar que a disfunção ventricular esquerda de qualquer grau foi mais frequente no grupo de controlo comparado com o grupo de pertuzumab (7,4 vs. 6,1%). O paclitaxel semanal apresenta um melhor perfil de tolerabilidade do que o docetaxel, e um estudo de fase II²³ demonstrou a eficácia da sua associação com bloqueio duplo com trastuzumab e pertuzumab.

Outras opções com perfil de toxicidade muito mais favorável são esquemas com capecitabina ou vinorelbina associados a trastuzumab são recomendados, tendo dois estudos revelado equivalência de eficácia da vinorelbina a taxanos²⁴.

Um estudo de fase II de combinação de duplo bloqueio (trastuzumab e pertuzumab) a vinorelbina (estudo VELVET)²⁵ reportou resultados de eficácia de um coorte de 106 doentes, com um PFS de 14,3 meses (IC 95%: 11,2-17,5). A diferença entre os dois coortes avaliados reside na administração sequencial de pertuzumab (D1), trastuzumab (D2) e vinorelbina D2 no coorte 1 vs. administração simultânea de pertuzumab, trastuzumab e vinorelbina (D1) no coorte 2, aguardando-se resultados deste último.

O T-DM1 foi também avaliado em tratamento de primeira linha no estudo MARIANNE

recentemente publicado²⁶. Este estudo não conseguiu provar a superioridade do bloqueio duplo com T-DM1 e pertuzumab. O T-DM1 e o bloqueio duplo foram não inferiores (PFS 14,1 meses, e 15,2 meses respetivamente) ao tratamento *standard* de associação taxano e trastuzumab. Este e outros estudos mostram que o T-DM1 é também uma possível opção em primeira linha.

QUAL O TRATAMENTO RECOMENDADO SE DOENÇA COM RECETORES HORMONAIS POSITIVOS?

Em doentes muito selecionados com doença com recetores hormonais positivos (RH+) pode estar indicado tratamento de primeira linha com HT combinando a agente anti-HER2. Há três estudos aleatorizados que comparam esta associação a HT isoladamente (letrozol/anastrozol combinado com trastuzumab; letrozol combinado com lapatinib). Em todos foi demonstrado um aumento do PFS, mas sem aumento da OS²⁷⁻²⁹.

Não há nenhum estudo a comparar esta estratégia de tratamento com a combinação de QT a agente anti-HER2. Para além disso, uma vez que cerca de 50% dos tumores HER2+, são também RH+, este grupo de doentes está bem representado nos estudos QT já previamente discutidos, onde se regista um aumento da SG. Por essa razão esta opção deve ser utilizada em casos selecionados com doença indolente, oligometastática, longo intervalo livre de doença, ausência de crise visceral, ou quando presentes comorbilidades graves em que a HT seja favorecida por melhor perfil de tolerabilidade, pelo menos até apresentação de um estudo randomizado. Por outro lado, a associação de HT a agente anti-HER2 deve ser utilizada como terapêutica de manutenção após alguns ciclos de QT e agente anti-HER2, com eficácia e menor toxicidade.

Na reunião da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2017, foram apresentados os resultados do estudo ALTERNATIVE³⁰ que avaliou, neste contexto, a HT associada a bloqueio anti-HER2 duplo com trastuzumab e lapatinib.

Verificou-se um aumento do PFS médio de 5,7 para 11 meses (HR = 0,62; 0,45-0,88) quando comparado a HT e trastuzumab. O duplo bloqueio com lapatinib está contudo associado contudo a maior toxicidade, particularmente diarreia (69 vs. 9%). Aguardam-se dados de SG.

QUAL O TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA INDICADO NA DOENÇA HER2+ QUE PROGRIDE A COMBINAÇÃO COM AGENTE ANTI-HER2?

O tratamento de segunda linha preferencial nas doentes que progridem a regime de combinação com agente anti-HER2 é o T-DM1, o anticorpo trastuzumab conjugado com um agente de QT antimicrotúbulos (emtansine). O estudo fase III EMILIA, que incluiu 991 doentes, comparou T-DM1 a capecitabina e lapatinib em segunda, ou mais linhas de tratamento. O T-DM1 demonstrou aumento da SG em cerca de cinco meses (29,9 meses vs. 25,9 meses; HR: 0,75; IC 95%: 0,64-0,88)³¹, aumento do PFS e da taxa de resposta. A incidência de trombocitopenia e aumento das transaminases foi maior com o T-DM1, enquanto a incidência de diarreia, náuseas, vômitos e eritrodisestesia palmo-plantar foi superior com lapatinib e capecitabina.

O lapatinib também revelou ser inferior a trastuzumab nos estudos MA.31³² e no CEREBEL³³. O primeiro compara a associação de taxanos (paclitaxel ou docetaxel) a lapatinib ou trastuzumab em primeira linha de tratamento de tratamento (n = 636) e o PFS foi de 8,8 vs. 11,4 meses, respetivamente. O estudo CEREBEL foi desenhado para avaliar a incidência de doença cerebral como primeira recidiva com dois regimes de tratamento: capecitabina + trastuzumab vs. capecitabina + lapatinib, em primeira linha. Este estudo foi terminado pelo número baixo de eventos de recidiva cerebral, mas o PFS, que era *endpoint* secundário, foi mais baixo no braço do lapatinib comparado com trastuzumab (8 vs. 6,6 meses; HR: 1,30; IC: 1,04-1,64).

Em resumo, a evidência de vários estudos é que a supressão da via HER2 deve ser mantida

aquando a progressão a tratamento de primeira linha com combinação a agente anti-HER2. O tratamento de eleição é o T-DM1, sendo alternativa a manutenção do trastuzumab associada a esquema diferente de QT ou HT no caso de doença RH+.

QUAL O TRATAMENTO INDICADO NA PROGRESSÃO A MAIS DO QUE DUAS LINHAS DE TRATAMENTO COM TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO A AGENTE ANTI-HER2?

O estudo fase III, aleatorizado e multicêntrico, TH3RESA³⁴, que inclui 600 doentes comparou T-DM1 vs. tratamento selecionado pelo médico, em doentes com cancro da mama HER2 positivo com progressão a dois ou mais regimes anti-HER2, incluindo trastuzumab e lapatinib. T-DM1 esteve associado a aumento do PFS (6,6 meses vs. 3,3 meses, (HR: 0,52; IC: 0,42-0,66). Os dados de SG finais⁴⁶ favorecem significativamente o T-DM1, com sobrevivência mediana de 22,7 meses vs. 15,8 meses (HR: 0,68; IC: 0,54-0,85). A incidência de efeitos adversos de grau 3 foi também inferior com o T-DM1 (neutropenia 2 vs. 16%; diarreia 1 vs. 4%, NF inferior a 1 vs. 4%), sendo apenas pior a trombocitopenia (2 vs. 5%). Tanto o estudo TH3RESA como o EMILIA mostram que o TDM1 pode ser utilizado após progressão a uma ou mais linhas de tratamento, e indiretamente, que a supressão da via HER2 deve ser continuamente mantida.

Assim, se um doente não recebeu T-DM1 em segunda linha, este fármaco é uma opção. Se este tratamento já foi realizado, então um regime de tratamento de combinação de QT (capecitabina, vinorelbina, e outras) com trastuzumab é recomendado. Outras opções incluem capecitabina e lapatinib, lapatinib e trastuzumab, ou HT com trastuzumab.

A combinação de trastuzumab e lapatinib mostrou superioridade ao lapatinib em monoterapia em doentes multitratados (em média quatro regimes de tratamento) e em progressão a tratamento

com trastuzumab, com aumento do PFS e da SG (10% aos 6 meses e 15% aos 12 meses)³⁵.

Há estudos de fase II a revelar atividade na combinação de trastuzumab e pertuzumab em doentes multitratados³⁶, mas será necessária evidência adicional para ser incorporado na clínica. Combinações de pertuzumab a QT neste contexto ainda se encontram em estudos clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31.
2. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.
3. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
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):3744-52.
5. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):741-8.
6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
7. Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2006;17(3):409-14.
8. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, 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 HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
9. van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Mandjes IAM, et al. Trastuzumab in combination with weekly paclitaxel and carboplatin as neo-adjuvant treatment for HER2-positive breast cancer: The TRAIN-study. *European Journal of Cancer*. 2017;74:47-54.
10. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1700-12.
11. 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):5700-6.
12. Vaz-Luis I, Ottensen RA, Hughes ME, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2142-50.
13. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v8-v30.

14. Jackisch C, Kim S-B, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol.* 2015;26(2):320-5.
15. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1979-87.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
17. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;18;379(9816):633-40.
18. Martine J, Piccart-Gebhart APH, Baselga J. First results from the phase III ALTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2014;32:5s(suppl; abstr LBA4).
19. 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 (TRYPHANA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84.
20. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
21. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):92-8.
22. Swain SK, Cortes J, Ro J, et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology/ESMO.* 2014;25(suppl 4):1-43866.
23. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158(1):91-7.
24. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):264-71.
25. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1):126.
26. 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): 141-8.
27. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
28. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2010;15(2):122-9.
29. Huober J, Fasching PA, Barsom M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLECTRA trial. *Breast.* 2012;21(1):27-33.
30. Gradishar WJ, Seock-Ah IM RH, In Hae Park SP, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 1004).
31. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.
32. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *ASCO Annual Meeting Abstract LBA671.* 2012.
33. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREDEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(14):1564-73.
34. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743-54.
35. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.
36. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1594-600.

Cancro da mama triplo negativo

H. Gervásio, J.V. Paulo, J.L. Coelho, S.A. Braga, M.V. Batista e T. Matias

O QUE É O CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO E PORQUE É IMPORTANTE?

O cancro da mama triplo negativo (CMTN) é um subtipo molecular de cancro da mama (CM), individualizado já no início deste século, que reflete a ausência de expressão de recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP) e a ausência de sobre-expressão da proteína transmembrana HER2, determinadas por imuno-histoquímica (IHQ). Inicialmente estimava-se que o CMTN representava cerca de 20% da totalidade dos CM, mas nos últimos 15 anos, com o aperfeiçoamento das técnicas de IHQ e redefinição do conceito de negatividade para os recetores hormonais (< 1% de células positivas por IHQ), estima-se que a prevalência seja de cerca de 10% dos CM. No entanto, em algumas populações específicas podem ser mais frequentes.

A investigação científica em CMTN tem cada vez mais evidenciado que sob esta designação existe uma diversidade de tumores, que pode ser agrupada em subtipos biologicamente heterogêneos e, consequentemente, com prognóstico variável.

Os CMTN são definidos pelas moléculas que não expressam, nomeadamente não têm nenhuma proteína específica que funcione como alvo terapêutico. Assim, para as doentes com CMTN, não há hoje nenhuma terapêutica dirigida. Ainda assim, sabe-se que o CMTN é biologicamente mais agressivo e, mais frequentemente, resistente à

terapêutica sistémica convencional, como quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e hormonoterapia. Os CMTN são geralmente maiores em tamanho e de grau histológico mais elevado, e mais frequentemente apresentam envolvimento de gânglios linfáticos. Este subtipo de CM parece desenvolver-se mais rápido e, depois do tratamento convencional, a doença recai habitualmente em menos de dois anos. Menos de 30% dos doentes sobrevive além dos cinco anos após o diagnóstico¹.

QUAIS SÃO AS CARATERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO?

Os CMTN ocorrem nos extremos etários: em doentes jovens e em doentes mais idosos. Relativamente às populações com maior incidência de CMTN, doentes de origem africana parecem ser os mais afetados. Numa série californiana de base populacional, as doentes com CMTN constituíram 14% da amostra. O CMTN foi significativamente mais comum em doentes com idade inferior a 40 anos e em doentes de ascendência africana. Nesta série, as mulheres de raça negra tiveram uma sobrevivência de 14% aos cinco anos, a pior sobrevivência dos grupos².

Numa série de cerca de 500 doentes com CM na Nigéria e Senegal, o CMTN teve uma frequência de 30%, com idade média de diagnóstico aos 45 anos e 83% dos tumores de alto grau³. Estes estudos mostram que doentes de raça negra com CMTN são, geralmente, mais jovens e têm pior

prognóstico, com tumores menos quimiossensíveis, menor intervalo livre de doença, maior frequência de metastização visceral e sobrevivência mais curta⁴.

Em Portugal, onde há uma grande comunidade de doentes africanos e de ascendência africana, bem como noutros países com o mesmo padrão epidemiológico, em países africanos ou nos Estados Unidos da América (EUA), sobretudo nos estados do sul, é efetivamente observada uma maior incidência de CMTN em doentes de raça negra.

Ainda não há estudos publicados que justifiquem uma maior suscetibilidade biológica de mulheres de origem africana a formas mais agressivas de CM. Alguns parecem apontar, pelo contrário, para a ausência de correlação entre fatores ambientais e esta discrepância racial, em CMTN⁵. Importa continuar a investigar a epidemiologia e a biologia destes tumores agressivos.

Mais recentemente, estudos de menor impacto mostram que outras populações podem igualmente ter uma incidência de CMTN mais elevada do que a média mundial. No Egito, numa pequena série de 96 mulheres, 43 doentes (45%) tinham CMTN⁶. Num outro estudo, na Índia, os autores analisaram diversas bases de dados públicas e concluíram que, comparadas com outras etnias, as mulheres indianas tinham uma incidência de CMTN significativamente mais elevada ($p = 0,0369$)⁷. Desconhece-se se fatores genéticos poderão ser a razão para esta elevada incidência de CMTN nestas duas populações, ou se fatores extrínsecos, como o acesso a cuidados de saúde, serão a principal causa.

Além da raça, a obesidade parece ser um fator de risco para CMTN. Numa série norte americana⁸, 50% de mulheres com CMTN eram obesas, enquanto a prevalência de obesidade em doentes com CM não triplo negativo (TN) era de 36%. Outros estudos reportaram que o risco de uma doente com CM ser obesa era maior em CMTN (OR: 1,97; IC 95%: 1,03-3,24)⁹. Este fenómeno pode ser devido ao papel do *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), que é uma hormona anabólica. Os CM têm recetores do IGF-1 e a sua abundância é mais frequente no CMTN¹⁰. Os indivíduos obesos

têm doseamentos séricos mais elevados de IGF-1 que os indivíduos não obesos¹¹. Assim, o recetor do IGF-1 poderá funcionar, em alguns casos de CMTN, como o RE no subtipo de CM luminal.

Por fim, resultados interessantes foram reportados por Jin, et al. (2014), que demonstraram, em modelos celulares e animais, que a restrição calórica pode reduzir a capacidade metastática do CMTN, apontando para a intervenção nutricional como potencial tratamento do CMTN¹².

QUAIS SÃO AS CARATERÍSTICAS MOLECULARES CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO?

Do ponto de vista da classificação histológica, os CMTN são normalmente classificados como «cancros da mama sem outra especificação (SOE), mas podem também ser classificados como carcinoma metaplásico, medular, apócrino ou adenóide quístico. Esta subclassificação histológica contém informação prognóstica, uma vez que os três últimos subtipos têm melhor *outcome*. Contudo, muitos dos carcinomas metaplásicos, medulares, apócrinos e adenóides quísticos não são CMTN. No que respeita ao carcinoma apócrino, a frequente expressão do recetor de androgénio (RA) tem justificado o estudo de fármacos antian-drogénicos no tratamento de doentes com este subtipo histológico.

Com o intuito de refinar a classificação molecular em vigor (Luminal A, Luminal B, HER2 + e TN), tem-se tentado definir pela positiva o CMTN. A limitação desta classificação é não identificar potenciais alvos terapêuticos no CMTN, ao contrário dos restantes três subgrupos moleculares. Várias publicações avaliaram a expressão, nestes tumores, de citoqueratinas (CK) basais: CK5 e CK6. Demonstrou-se que CMTN com expressão de CK basais têm pior prognóstico do que os CMTN sem esta expressão. O recetor para o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) foi estudado como potencial alvo terapêutico, em CMTN com expressão de CK5 e CK6. Infelizmente, os ensaios clínicos realizados com anticorpos monoclonais¹³ ou inibidores de

tirosina cinase anti-EGFR¹⁴ não documentaram benefício clínico relevante.

A sobre-expressão do recetor do IGF-1 tem sido estudada no CM, onde parece funcionar como oncogene semelhante ao HER2. Doentes com síndrome metabólica, caracterizada por obesidade, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, e hipercolestroleemia, têm níveis mais elevados de IGF-1 sérico. A expressão do recetor do IGF-1 é comum em CMTN em doentes de ascendência africana¹⁵.

Outro marcador histológico de CMTN é a infiltração do tumor por linfócitos. Contudo, este fenómeno não é exclusivo dos tumores TN, ocorrendo também em tumores que expressam RE e é importante em tumores HER2 positivo. Tal como nos outros subtipos, a infiltração do tumor por linfócitos correlaciona-se com melhor prognóstico nos CMTN¹⁶.

Na prática clínica, há doentes cujo CM tem expressão de RE na altura do diagnóstico mas que, ao longo do curso da doença, perde a expressão deste recetor e passa a ser CMTN. Seria importante perceber qual a diferença da biologia dos CMTN que assim se apresentam desde o diagnóstico inicial e os CM que perdem a expressão inicial de recetores hormonais. É também frequente ocorrerem tumores com expressão residual de RE abaixo dos 10%. Pensamos que estes tumores TN são efetivamente diferentes dos tumores TN propriamente ditos, que nunca expressaram RE¹⁷.

Uma interpretação para o desenvolvimento de CMTN consiste em que estes tumores derivam das células primordiais da glândula mamária, ou *stem cells*, células indiferenciadas e pluripotentes, o que explicaria a sua indiferenciação, quimiorresistência, resistência à apoptose e elevada capacidade replicativa.

Os CM que ocorrem em portadoras de mutações germinais no gene *BRCA1* são TN em 50% dos casos¹⁸. A frequência de CMTN em doentes portadoras de mutações germinais no gene *BRCA2* é semelhante às doentes com CM esporádico. Estes tumores, que ocorrem em doentes com mutações germinativas nos genes *BRCA*, têm melhor prognóstico. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes de

reparação de (ácido desoxirribonucleico) ADN, o que torna os carcinomas que surgem nas mulheres com esta alteração germinal, quimiossensíveis. O ADN tumoral, quando lesado pelos fármacos antineoplásicos, não tem a capacidade de reparação existente nas doentes sem esta alteração genética. Assim, estes tumores TN *BRCA1* ou *BRCA2* mutados têm um genótipo *BRCA -/-*, resultante de uma primeira mutação germinal e de uma segunda mutação somática adquirida¹⁹. Há ainda CMTN que têm os genes *BRCA1* ou *BRCA2* inativos devido a metilação do promotor. Estes tumores têm alterações na reparação do ADN, sem terem os genes *BRCA1* ou *BRCA2* mutados, apresentando características semelhantes a tumores com estas mutações. São referidos como *BRCAness*. A metilação do promotor e a mutação dos referidos genes são fenómenos mutuamente exclusivos²⁰.

PODERÁ O CANCRO DE MAMA TRIPLO NEGATIVO SER SUBCLASSIFICADO?

O CMTN é muito heterogéneo e as características moleculares demasiado abrangentes. Por esse motivo, nos últimos anos têm surgido estudos investigando a base molecular genómica e transcriptómica do CMTN, com o objetivo de criar uma subclassificação de CMTN. Esta visa, também, a identificação de vias moleculares passíveis de serem utilizadas como alvo terapêutico.

Depois de terem sido sugeridas classificações não muito consensuais, surgiram dois estudos com algumas semelhanças. Primeiro, Burstein, et al. (2015), recorrendo à expressão de RNA e perfil de ADN de CMTN, estabeleceram quatro subtipos de CMTN: luminal com expressão do RA (LAR, na terminologia inglesa), mesenquimatoso (MES), imunossuprimido do tipo basal (BLIS) e imunoativado do tipo basal (BLIA)²¹. Usando conjuntos de dados independentes de CMTN, o trabalho deste grupo também mostrou que os tumores BLIS e BLIA têm pior e melhor prognóstico, respetivamente. Além disso, o subtipo MES pareceu ser muito agressivo, possivelmente por ser rico em células estaminais/iniciadoras cancerígenas.

Tabela 1. Subtipos de CMTN e perfil de expressão genética associado

Subtipo	Perfil de expressão genética
BL1	Elevada expressão de genes envolvidos na divisão celular, na progressão do ciclo celular e nas vias de sinalização intracelular de resposta a danos no ADN
BL2	Elevada expressão de genes envolvidos na divisão celular, na progressão do ciclo celular e vias de sinalização envolvendo fatores de crescimento
IM	Elevada expressão de genes associados a processos imunes e sinalização intracelular
Mesenquimal	Elevada expressão de genes envolvidos na motilidade e interação com a matriz extracelular
MSL	Elevada expressão de genes envolvidos na motilidade, na interação com a matriz extracelular, vias de sinalização dos fatores de crescimento. Compatível com o subtipo intrínseco <i>claudin-low</i>
LAR	Elevada expressão de genes envolvidos nas vias de sinalização hormonorreguladas

CMTN: cancro da mama triplo negativo; BL1: *basal-like 1*; BL2: *basal-like 2*; IM: imunomodelador; MSL: *mesenchymal stem-like*; LAR: luminal-recetor de androgénio.

Por outro lado, o subtipo LAR surgiu em doentes mais velhos e pareceu ser mais suscetível a terapias endócrinas.

No ano seguinte, o grupo de Lehmann redefiniu o seu estudo anterior (de 2011) sobre os subtipos de CMTN de seis (TNBCtype: LAR, MES, MES do tipo estaminal, basal 1, basal 2 e imuno-modulatório¹⁵ (Tabela 1) para os seguintes quatro subtipos (TNBCtype-4): LAR, MES, tipo-basal 1 (BL1) e tipo-basal 2 (BL2). Para esta classificação, recorreu a cinco conjuntos de bases de dados públicas de expressão génica em CM e QT neoadjuvante (QTNA) e avaliou retrospectivamente a resposta à QT de mais de 300 doentes com CMTN, subclassificando usando uma abordagem intrínseca (PAM50) ou TNBCtype²².

Os subtipos LAR e MES de ambos os grupos de investigação são molecularmente semelhantes, sendo também muito sobreponíveis as características dos doentes, resposta à terapêutica e prognóstico. No entanto, o subtipo LAR mostrou ser mais agressivo no estudo de Lehmann do que no de Burstein. Os subtipos BLIA e BLIS vs. BL1 e BL2 são semelhantes no que concerne à evolução do tumor e resposta a tratamentos: BLIS e BL2 são os subtipos mais agressivos e que respondem pior à terapêutica; BLIA e BL1 apresentam maior infiltração linfocitária, traduzindo-se numa melhor resposta ao tratamento.

Os subgrupos de CMTN assim estabelecidos permitem estudar novas terapêuticas, mais direcionadas. Até ao momento, parece ser consensual que possam ser considerados pelo menos três subtipos distintos de CMTN: LAR, MES e tipo basal. Parece também existir forte evidência de que a resposta imunitária tem um papel importante na biologia do CMTN. A aplicação clínica desta classificação genómica será limitada enquanto não for possível simplificar uma classificação baseada no estudo de 28.000 genes numa caracterização que se baseie na expressão de um número reduzido de genes, que permita a utilização generalizada e custo aceitável.

QUAL A EVOLUÇÃO ESPERADA DO CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO?

A história natural do CMTN é muito variável, confirmando a sua natureza heterogénea. Mulheres jovens, frequentemente de raça negra, têm com maior frequência tumores menos quimiossensíveis, com um intervalo livre de doença curto entre o diagnóstico e o tratamento inicial e o aparecimento de metastização visceral e uma sobrevivência curta. Por outro lado, 50% das doentes com CMTN obtêm resposta patológica completa (*pathologic complete response*, em inglês

[pCR]) após administração de QTNA, e se recaem, fazem-no tardiamente, com um perfil de recaída óssea e ganglionar mais semelhante ao CM com expressão de recetores estrogénios (CM RH+).

Em comparação com os restantes subgrupos de CM, os CMTN têm maior probabilidade de metastização visceral e do sistema nervoso e menor probabilidade de metastização ganglionar axilar e óssea²³.

Dados de biologia tumoral podem, também, ajudar na previsão do comportamento da doença: CMTN bem diferenciados expressam poucos marcadores de proliferação e têm longos períodos sem manifestação da doença, com padrão de metastização também predominantemente óssea. Estes CMTN correspondem muitas vezes a tumores classificados histologicamente como apócrinos.

COMO ABORDAR O CANCRO DE MAMA TRIPLO NEGATIVO?

Após deteção de CM, a primeira etapa será o estadiamento e avaliação de risco. Num estágio precoce, está preconizada a avaliação locoregional. Tendo em conta a biologia agressiva do CMTN, poderá ser considerada a realização de uma investigação mais alargada, com a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax, ecografia abdominal ou TC abdominal e cintigrafia óssea. A tomografia computadorizada de emissão de positrões (PET-TC) pode substituir os métodos de imagem tradicionais no estadiamento de doentes de alto risco candidatos a terapêutica neoadjuvante (NA). O tratamento local do tumor primário, com cirurgia e/ou RT, e a abordagem da axila deverão seguir as orientações clínicas comuns aos restantes subtipos de CM. Relativamente ao tratamento sistémico no CMTN iremos subdividir na abordagem NA, adjuvante e em contexto metastático.

Quimioterapia adjuvante em cancro de mama triplo negativo

A quimioterapia adjuvante (QTA) é considerada em tumores $\geq 0,5$ cm ou N+ (gânglios linfáticos regionais positivos), dado que os CMTN

têm maior risco de recidiva. Sabe-se que existe maior benefício da QTA nos CMTN, quando comparada com os CM luminais, demonstrada em três estudos aleatorizados com 6.644 doentes com CM N+.

O benefício de efetuar QTA foi demonstrado na metanálise de 2012 do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) em que QT contendo antraciclina vs. a não realização de adjuvância mostrou: a) redução do risco de recorrência de 47 para 39% (RR: 0,73; IC 95%: 0,68-0,79); b) redução da mortalidade de 36 para 29% (RR: 0,79; IC 95%: 0,72-0,85), e c) redução de mortalidade global de 40 para 35% (RR: 0,84; IC 95%: 0,78-0,91)²⁴.

O estudo do grupo espanhol Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) (estudo 9906) comparou os esquemas FEC (5-fluorouracilo, epirrubina e ciclofosfamida) versus paclitaxel e verificou um aumento da DFS aos sete anos de 74 vs. 56%²⁵.

A decisão de tratamento adjuvante nos CMTN $< 0,5$ cm é desafiante. Sabemos a história natural destes tumores de reduzidas dimensões (até 1 cm) a partir de um estudo que incluiu 143 doentes que não realizaram tratamento adjuvante e em que se obteve 75 a 89% de sobrevida livre de recidiva (SLR) e mais de 95% de SLR à distância aos cinco anos²⁶. Num outro estudo, realizado pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN), envolvendo 363 doentes de estágio cT1a-b N0, verificou-se 90-93% de SLR sem QTA²⁷. Como tal, e dados os efeitos adversos e riscos inerentes à QT, a decisão de efetuar QTA deve ser individualizada, e eventualmente dispensada nos tumores de 1 a 3 mm.

As antraciclina e taxanos são os pilares da QT no CM, incluindo em CMTN. Parece ser mais vantajosa a utilização sequencial de antraciclina e taxanos do que a sua administração concomitante²⁸. Em contexto curativo, a duração do tratamento sistémico antineoplásico será de seis a oito ciclos.

Em ensaios de neoadjuvância, a administração de sais de platino demonstrou uma atividade clínica importante. No entanto, no contexto

de tratamento adjuvante, não há documentação de benefício clínico da sua inclusão em termos de prolongamento da sobrevivência livre de recorrência (SLR) ou de sobrevivência global (SG).

Quimioterapia neoadjuvante no cancro da mama triplo negativo

A terapêutica NA poderá reduzir as dimensões do tumor primário, facilitando a abordagem cirúrgica. Permite, também, avaliar a quimiossensibilidade da doença. A pCR pode ser definida como a ausência de adenocarcinoma invasivo residual na mama e gânglios linfáticos axilares, em avaliação da peça operatória, após terapêutica neoadjuvante. A obtenção de pCR identifica doentes com melhor prognóstico, com baixa probabilidade de recidiva. Numa análise retrospectiva realizada no Instituto MD. Andersen, em que foram incluídos 1.118 doentes com CM tratados com terapêutica NA, foi observada melhor taxa de resposta em doentes com CMTN vs. cancro não TN (pCR de 22 vs. 11%, respetivamente). A SG a três anos foi de 74% em doentes CMTN vs. 89% em não-TN²⁹. Por outro lado, a não obtenção de pCR identifica doentes com probabilidade de recaída e morte superior à das doentes com outros subtipos de CM que também não obtém pCR²⁰. Este aparente contrassenso – a maior probabilidade de obtenção de pCR com QTNA, documentando sensibilidade à QT mas também a insensibilidade à QT, com sobrevivência inferior, em mulheres com doença residual após administração de QTNA – é referido como o paradoxo do CMTN³⁰. O contexto NA é assim um interessante laboratório de investigação para realização de ensaios clínicos. Nas últimas décadas do século passado foi testada a administração de QT de alta dose, implicando suporte hematopoiético autólogo, no tratamento de doentes com CM. Em doentes não selecionadas por subtipo biológico, não se demonstrou vantagem de sobrevivência e esta estratégia foi definitivamente abandonada^{31,32}. No entanto, a administração de QT em doses convencionais mas com maior densidade de dose (*dose-dense*), com administração quinzenal em

vez de três em três semanas, é uma estratégia mais promissora, sobretudo em CMTN^{33,34}. A infiltração do CMTN por células efectoras do sistema imunitário, como linfócitos T citotóxicos, macrófagos e células *natural killer* está positivamente correlacionada com a pCR.

As opções terapêuticas são semelhantes aos restantes subtipos de CM, nomeadamente nos doentes com CM localmente avançado, não operável à apresentação ou em quem se objetive cirurgia conservadora. Os esquemas de QT mais comumente utilizados nos CM HER2 negativos são baseados em doxorubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida (AC/EC) seguidos de docetaxel ou paclitaxel. Em alternativa, em caso de contraindicação, devem ser utilizados esquemas de QT sem antraciclinas, como docetaxel com ciclofosfamida TC.

Existem duas questões que se levantam no tratamento NA nos CMTN: a) utilização de sais de platina, e b) o tratamento adjuvante no caso de doença residual após cirurgia.

Relativamente à primeira questão, o ensaio alemão GeparSixto verificou que a incorporação de sais de platino, em associação com antraciclinas e taxanos em neoadjuvância, aumentou a probabilidade de pCR³⁵. Este ensaio incluiu doentes com CMTN ou HER2 positivo com estágio II ou III. Todas as doentes foram tratadas durante 18 semanas com paclitaxel (80 mg/m² semanal) e doxorubicina lipossómica não peguizada (20 mg/m² semanal). As doentes com CMTN receberam ainda bevacizumab (15 mg/kg cada três semanas) e as doentes com carcinomas HER2 positivo trastuzumab e lapatinib. Foram aleatorizadas para tratamento concomitante (ou não) com carboplatina. O objetivo primário do estudo era a percentagem pCR, definida como ypT0N0. No grupo tratado com carboplatina, 84 das 158 doentes tiveram pCR, enquanto apenas 58 das 157 doentes tiveram pCR no regime sem carboplatina. Assim, a percentagem de pCR aumentou de 37 para 53% ($p = 0,005$) com a inclusão de carboplatina no regime terapêutico. Apesar de resultados promissores, são ainda necessários estudos com maior poder estatístico para avaliar qual a melhor

combinação de QT em contexto neoadjuvante de CMTN. Um ensaio do grupo espanhol GEICAM demonstrou que este aumento de pCR parece ocorrer maioritariamente em doentes com mutação *BRCA1*. As recomendações recentes dos Consensus de St. Gallen só contemplam a sua utilização em tumores com mutação dos genes *BRCA1/2*³⁶.

A segunda questão procurou ser respondida no ensaio CreateX, em que foi avaliado o benefício da utilização de capecitabina em doentes com tumores HER2 negativo com doença residual após terapêutica NA (com antraciclina, taxano ou ambos) seguida de cirurgia. Não sendo apenas recrutados doentes com CMTN, dos 910 doentes incluídos, 286 correspondiam a CMTN. Na análise de subgrupo para doentes CMTN, a sobrevivência livre de doença (DFS) a cinco anos foi de 69,8% para o braço de capecitabina vs. 56,1% no grupo controlo (HR: 0,58; IC 95%: 0,39-0,87). A SG no grupo de capecitabina foi de 78,8 vs. 70,3% no grupo controlo (HR: 0,52; IC: 0,3-0,9). Em relação ao perfil de toxicidade, destaca-se a ocorrência de síndrome mão-pé em 73,4% do total de doentes tratados com capecitabina³⁷.

QUIMIOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO METASTIZADO

No CMTN metastizado (mCMTN), os principais objetivos serão melhorar a qualidade de vida ou impedir a sua deterioração, prolongar a sobrevivência livre de progressão (PFS) e SG. A escolha da terapêutica sistémica deve ter em consideração a carga tumoral, taxa de progressão da doença, local de metastização, compromisso de função de órgão, sintomatologia e toxicidade de eventuais terapêuticas prévias³⁸. Pode optar-se por regimes de monoterapia ou combinações terapêuticas. Comparada com o tratamento intermitente, a terapêutica de manutenção parece conferir maior vantagem, em termos de SG e PFS³⁹. Sempre que possível, desde que exequível com baixo risco de morbilidade, deve ser realizada biópsia de uma das metástases ou lesões recorrentes, aquando

da recidiva tumoral, para reavaliar o *status* de recetores hormonais/HER2.

O risco de recorrência à distância e morte por CMTN é maior cerca de três anos após o diagnóstico e decresce posteriormente⁴⁰. A metastização do SNC ao diagnóstico pode ir de 14 a 46% e a SG mediana (SGM) nestes casos é inferior a seis meses⁴¹. Na doença metastática, no estudo internacional BALI, no qual 20% das doentes incluídas eram portuguesas, a atividade antitumoral de monoterapia com cisplatino (na dose de 75 mg/m² cada três semanas) foi reduzida, com apenas 10% de respostas objetivas¹³. Estes resultados contrastam com os reportados num estudo polaco que serviu como prova do conceito. Neste, 25 doentes com CMTN com mutação *BRCA* receberam tratamento NA com cisplatino (75 mg/m² x quatro ciclos cada três semanas), tendo sido obtida uma taxa de pCR de 80%. Neste estudo foram incluídas doentes judias Ashkenazi portadoras de mutação germinativa do gene *BRCA 1*, frequentes na população polaca, com tumores com maior sensibilidade aos sais de platino⁴².

COMO ABORDAR O CANCRO DE MAMA TRIPLO NEGATIVO ASSOCIADO A MUTAÇÃO *BRCA*?

A maioria dos CM associados a mutações germinativas são TN, pelo que está indicada a pesquisa de mutações no gene *BRCA 1* e 2 em todos os CMTN com idade < 60 anos, independentemente da história familiar⁴³.

Doentes com mutação *BRCA* parecem beneficiar da utilização de:

- Inibidores da PARP – Nos doentes com CM HER2 negativo *BRCA* mutados, foi testado um inibidor da poliadenosina difosfato-ribose polimerase (PARP) no estudo OlympiAD, em que 302 mulheres com CMTN, que receberam antraciclinas e taxanos em adjuvância ou no tratamento de doença metastizada, foram aleatorizadas para olaparib vs. opção do oncologista, mostrando melhoria da PFS (HR: 0,58; IC 95%: 0,43-0,80). A diferença de resultados

foi ainda mais acentuada na subpopulação de doentes com CMTN (discutido em detalhe abaixo)⁴⁴;

- Sais de Platina (carboplatina, cisplatina) – Nos CMTN *BRCA1* mutado, porque existe menor capacidade de reparação dos danos do ADN e um controlo deficitário do ciclo celular através dos *checkpoints*, pensa-se que os agentes platinantes (que conferem danos do ADN) possam ter um maior acréscimo de atividade. Estes dados foram apresentados em 2014, no *San Antonio Breast Cancer Symposium*, em que se mostrou um acréscimo das taxas de resposta e PFS⁴⁵ neste grupo de doentes .

HÁ FÁRMACOS INOVADORES EM CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO?

- EGFR/HER1 – Três estudos fase II avaliaram a eficácia do cetuximab (anticorpo anti-EGFR) em combinação com QT, tendo-se verificado apenas uma atividade modesta. É uma estratégia a requerer estudos adicionais¹³;
- Antiangiogénicos – Atualmente, não se demonstrou eficácia da associação de antiangiogénicos no tratamento do CMTN, nomeadamente da utilização de bevacizumab (anticorpo anti-vascular *endothelial growth factor*). Apesar de atividade modesta na PFS, não teve impacto na SG, no contexto de doença metastizada. Recomenda-se a utilização destes agentes em contexto de ensaio clínico⁴⁶;
- Inibidores da PARP – Dado que os CMTN podem ter mutações germinativas dos genes *BRCA1* e 2, ou alterações somáticas deste gene (*BRCAness*), fármacos inibidores de outra enzima importante na correção de lesões do ADN, a PARP, foram testados no tratamento de CMTN²⁰. A inibição das enzimas PARP em tumores com mutação noutra via de reparação de ADN chama-se letalidade sintética. Este fenómeno foi descoberto em bactérias e usado por Lee Hartwell (1977) para testar novos compostos antineoplásicos em leveduras. A letalidade sintética descreve uma condição

celular em que duas (ou mais) mutações não alélicas e não essenciais, que não são letais individualmente, se tornam fatais quando presentes na mesma célula simultaneamente⁴⁷.

A PARP está envolvida em processo de reparação de danos do ADN. Quando esta família está inibida, verifica-se acumulação de «erros de ADN» como DSB (*double strand breaks* – quebras na cadeia dupla de ADN) e consequente ativação de processos de morte celular (uma vez que não são reparados via *BRCA*). Assim, colocou-se a hipótese de que a associação de inibidores da PARP a QT que induz lesão ao DNA conferiria maiores taxas de morte celular tumoral, quer em estudos pré-clínicos quer em estudos clínicos de fases I-II. Existem diversos inibidores da PARP em estudo, como o olaparib, veliparib, rucaparib, niraparib, talazoparib.

- Olaparib (400 mg oral) – Num ensaio clínico de monoterapia com olaparib demonstrou-se que a atividade clínica (obtenção de resposta objetiva) era limitada a CMTN portadores de mutação *BRCA1* ou 2⁴⁸. Este fármaco está atualmente a ser estudado como componente do tratamento adjuvante do CM em doentes com mutações *BRCA* (estudo OlympiA). Embora habitualmente bem tolerados, as toxicidades mais frequentes dos inibidores da PARP são fadiga, náusea, vômitos, anemia e elevação da creatinina (sem insuficiência renal clínica). Num ensaio de fase III de olaparib em carcinoma do ovário, outro tumor associado a mutações germinativas dos genes *BRCA1* e 2 ou alterações somáticas deste gene, 35% das doentes tiveram toxicidades de grau III e IV (classificação National Cancer Institute [NCI])⁴⁹. O estudo OlympiAD envolveu 302 mulheres com CM metastizado HER2 negativo, com mutação germinativa *BRCA*, já previamente submetidas a, pelo menos, duas linhas de QT, aleatorizadas (2:1) para olaparib vs. QT à escolha do investigador. 50% eram doentes com CMTN. No braço de olaparib, os tumores reduziram em cerca de 60% vs. 29% (apenas com QT) com um *follow-up* mediano de 14 meses. Neste grupo, os doentes tinham 42% menor

taxa de progressão e tempo para progressão (TTP) de 7 vs. 4,2 meses⁴⁴. Adicionalmente, parece também haver maior taxa de resposta nos doentes estudados com CMTN vs. com recetores hormonais positivos. Podemos conjecturar que este dado poderá indiciar maior dependência de CMTN *BRCA* mutado da maquinaria de reparação de danos no ADN. Parece, também, haver um maior benefício em doentes não previamente tratados com sais de platina e nos que mantêm sensibilidade a estes agentes. Este dado parece, mais uma vez, apontar para uma vantagem terapêutica dos inibidores da PAPR em doentes que mantêm a sensibilidade a terapêuticas cujo alvo são os mecanismos de reparação do ADN (como é o caso dos sais de platina);

- Veliparib – foi testado em associação com temozolomida (um agente alquilante) num estudo fase II com 41 mulheres com CMTN avançado (das quais oito eram portadoras da mutação *BRCA* germinativa). A taxa de resposta e benefício clínico foi de 7 e 17% na população global, mas nas oito doentes *BRCA* obtiveram-se taxas de 37,5 e 62,5% respetivamente⁵⁰. O estudo I-SPY da plataforma avaliou a combinação do veliparib com carboplatina no contexto NA. No entanto, não mostrou impacto nas taxas de resposta patológica completa quando comparado com paclitaxel e carboplatina seguido de doxorubicina com ciclofosfamida⁵¹;
- Recetores de androgénio – Cerca de 30% dos CMTN expressam recetores de androgénio, e o prognóstico dos CMTN recetores de androgénios (RA) positivos é mais favorável. É este o fundamento para o estudo de terapêuticas antiandrogénicas (nomeadamente com bicalutamida) neste subtipo de doentes. Num estudo multicêntrico de fase II, o antagonista dos RA bicalutamida foi administrado a 50 doentes com CMTN metastizado com RA positivos, revelando uma taxa de resposta de 19% (IC 95%: 7%-39%). Seguidamente, também num estudo fase II, foi administrado um inibidor dos RA a enzalutamida a 118 doentes com

mCMTN RA positivos com taxa de resposta de 35% (IC 95%: 24%-46%)⁵². Diversos estudos estão a decorrer com terapêuticas antian-drogénicas neste subgrupo de doentes com CMTN.

COMO TRATAR A RECIDIVA?

Nas doentes com CMTN o futuro será classificar a doença de acordo com a classificação de Lehmann, et al. (2011)¹⁵. Os seis subtipos de CMTN desta classificação são mutuamente exclusivos dos estudos genómicos. Três subgrupos têm melhor prognóstico: a) CMTN com sobre-expressão do RA, chamado LAR; b) CMTN com infiltrado inflamatório, chamado subtipo IM, e c) CMTN de subtipo BL1, onde se incluem os CMTN em doentes com mutações nos genes *BRCA*. Os restantes três subtipos têm pior prognóstico: d) CMTN de subtipo BL2; e) CMTN de tipo MES e, por fim, f) CMTN MES com células estaminais (MS). Estão em curso ensaios clínicos com fármacos dirigidos às alterações moleculares que têm sido encontradas de forma reprodutível nos vários subgrupos moleculares de CMTN. Já em 2011, aquando do aparecimento desta classificação, parecia haver maior resposta aos taxanos – agentes antimetabólicos – pelos tumores dos subtipos BL1 e BL2 (possivelmente pela elevada expressão de genes de divisão celular), enquanto o subtipo LAR responde a terapêutica antiandrogénica com bicalutamida. Fármacos antiangiogénicos e inibidores da via do EGFR estão a ser de novo estudados nos dois subtipos mesenquimatosos de CMTN. Os inibidores da PARP continuam a ser testados nas doentes com CMTN com mutação germinativa dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Nos CMTN do subtipo IM, o bloqueio da supressão imunológica pela inibição da via do PD1-PDL1 tem tido resultados interessantes⁵³. Nos últimos anos, com a identificação de mutações ativadoras no gene *PIK3CA* como as mutações mais frequentes em CM, tem havido interesse em desenvolver inibidores da via celular PI3K-PTEN-AKT. Embora as mutações do gene *PIK3CA* sejam mais comuns no CM com RH+, estas também estão presentes no subtipo

LAR de CMTN, estando em curso um ensaio clínico com ipatasertib, inibidor da AKT, em CMTN⁵⁴.

No futuro, a seleção do tratamento do CMTN poderá passar pela subtipagem molecular com estudos de ADN tumoral de modo a identificar o melhor plano terapêutico. As doentes com CMTN metastatizado têm, por vezes, mutações tumorais passíveis de intervenção farmacológica a testar no contexto de ensaios clínicos, sendo esta provavelmente a melhor opção terapêutica.

Na ausência de ensaios clínicos e de subtipagem molecular, o mCMTN é atualmente tratado com fármacos antineoplásicos preferencialmente diferentes dos administrados no contexto NA, especialmente se a recaída for precoce (nos dois primeiros anos). Se a doente não recebeu QTNA, o que é raro hoje em dia, pode ser tratada com antraciclinas, taxanos ou sais de platino, não sendo claro que haja uma sequência preferível. Em quarta linha há outras alternativas, todas com menor probabilidade de resposta: antimetabolitos como 5FU/capecitabina ou gemcitabina, alcaloides da vinca ou eribulina, para nomear alguns.

Pensamos que num futuro muito próximo poderemos subtipar molecularmente as doentes com CMTN metastizado através da sequenciação do DNA tumoral, extraído do tumor primário, das metástases, de células tumorais circulantes e/ou de DNA tumoral circulante. Todos estamos empenhados na participação e elaboração deste tipo de estudos que irão permitir tratar as doentes numa fase mais precoce, com terapêuticas mais selecionadas que atualmente.

PODERÁ A IMUNOTERAPIA TER ALGUM PAPEL NO CANCRO DE MAMA TRIPLO NEGATIVO?

A imunoterapia tem demonstrado benefício em diversos tipos de cancro, nomeadamente melanoma, carcinoma do pulmão, carcinoma de células renais. Tem também sido alvo de estudos clínicos em CMTN. Em comparação com outros subtipos de CM, este parece ser mais «imunogénico» e, por isso, expetavelmente mais responsivo a estratégias terapêuticas de imunoterapia. Pensa-se

que poderá vir a ter algum papel no CMTN, quer isoladamente quer em combinação com QT.

- Pembrolizumab – anticorpo anti-*programmed cell death* (PD-1). Na American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017, foram apresentados os resultados do ensaio clínico de fase II I-SPY2 que associava pembrolizumab a terapêutica *standard* (paclitaxel seguido de doxorubicina e ciclofosfamida) como terapêutica NA nos CMTN localmente avançados (estádios II/III) bem como nos HER2+ e RH+. Tendo como objetivo primário a taxa de pCR, pembrolizumab demonstrou um aumento das taxas de pCR nos CMTN (60 vs. 20%), comparativamente com os outros subtipos. O perfil de toxicidade foi semelhante ao já descrito com este fármaco, com toxicidade grau 2 a 5: diarreia, neutropenia febril, fadiga, anemia, náuseas, e eventos imunomediados como insuficiência suprarrenal, hepatite, colite e hipotirodismo⁵⁵. O estudo de fase II Keynote-086 foi desenhado para demonstrar eficácia e segurança de pembrolizumab em doentes com CMTN previamente tratadas. Englobou 170 mulheres com CM metastizado, 51% das quais com três ou mais linhas de QT prévia. 62% das doentes apresentavam expressão de PD-L1 no tumor. Foi demonstrada uma taxa global de resposta de 4,7% (resposta completa em 0,6% e resposta parcial em 4,1%). Apesar da baixa taxa de resposta, as doentes que responderam estão a apresentar sobrevida prolongada. O coorte B deste ensaio demonstrou, em doentes ainda não tratadas em contexto metastático e com expressão de PD-L1, taxas globais de resposta de 23,1%⁵⁶. Esta estratégia terapêutica encontra-se em investigação;
- Atezolizumab – As respostas iniciais com este anticorpo anti PD-L1 foram observadas em tumores PD-L1 positivos. Em CMTN foi observada em cerca de 20% das doentes recrutadas. No ensaio fase I, dos 112 doentes observados 19 receberam atezolizumab em primeira linha e 93 em linhas subsequentes. O *cut-off* de expressão de PD-L1 foi de 5%. Na ASCO

2017 foi apresentada uma taxa de resposta global de cerca de 10%⁵⁷;

- Sacituzumab – É um conjugado do anticorpo monoclonal anti-Trop-2 humanizado (*Tumor-associated calcium signal transducer 2* [Trop]) ligado a SN-38, o metabolito ativo do irinotecano. Cada anticorpo possui em média 6,7 moléculas de SN-38 anexadas. O SN-38 é muito tóxico para ser administrado diretamente aos doentes, mas a ligação a um anticorpo permite que o fármaco vise especificamente células que contenham Trop-2, neste caso as células tumorais de CMTN. Na ASCO 2017 foi apresentado um estudo que envolveu 69 doentes com CMTN, a quem foi administrado sacituzumab govitecan, independentemente da expressão de Trop-2. A taxa global de resposta foi de 30%, com duas respostas patológicas completas, 28% de respostas parciais e 45% de doença estabilizadas. Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (39%), leucopenia (16%), anemia (14%), diarreia (13%), e vômitos (10%)⁵⁸.

Dada a agressividade da biologia tumoral dos CMTN e a elevada mortalidade associada, é essencial a aposta na investigação clínica, nomeadamente nas novas terapêuticas, de modo a se atingir uma melhor caracterização das subpopulações de CMTN e criação de terapêuticas-alvo para cada subtipo. Acreditamos que a evolução dos painéis de assinaturas genéticas poderá ajudar a selecionar as doentes (por exemplo, identificando défices de reparação do ADN). A imunoterapia, isoladamente ou em combinação com quimioterapia, também parece promissora no tratamento destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, et al. Triple-negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429-34.
2. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;Suppl 6:vi7-12.
3. Huo D, Ikpat F, Khramtsov A, et al. Population Differences in Breast Cancer: Survey in Indigenous African Women Reveals Over-representation of Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4515-21.
4. Carey L, Perou C, Livasy CA, et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006; 295:2492-502.
5. Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, O'Regan R, Seewaldt VL. Triple-Negative Breast Cancer in African-American Women: Disparities versus Biology. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(4):248-54.
6. Bogan D, Meile L, El Bastawisy A, Yousef HF, et al. The Role of BRCA1-IRIS in the Development and Progression of Triple Negative Breast Cancers in Egypt: Possible Link to Disease Early Lesion. *BMC Cancer.* 2017;17(1):329-39.
7. Uppala P. Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer across Race and Ethnicities, Indian Women at Higher Risk: Should we be heading towards personalized medicine? *J Cancer Sci Ther.* 2015;7(10):46 [abstract only].
8. Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3319-24.
9. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31.
10. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willett WC. A prospective study of smoking and risk of breast cancer young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(3): 398-404.
11. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. *Mol Cancer.* 2015;14:43.
12. Jin L, Lim M, Zhao S, et al. The Metastatic Potential of Triple-Negative Breast Cancer is Decreased Via Caloric Restriction-Mediated Reduction of the miR-19-92 cluster. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(1):41-50.
13. Baselga J, Gómez P, Greil R, et al. Randomized Phase II Study of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Cetuximab With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2586-92.
14. Smith IE, Walsh G, Skene A, et al. A Phase II Placebo-Controlled Trial of Neoadjuvant Anastrozole Alone or with Gefitinib in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3816-22.
15. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121(7):2750-67.
16. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. *Genome Biol.* 2007;8(8):R157.
17. Sanford RA, Gutierrez-Barrera AM, Litton JK, et al. Incidence of Germline BRCA Mutation in Patients with ER-Low positive/PR positive/Her-2 neu Negative Tumors. *J Clin Oncol.* 2014;32:suppl 26:abst 2.
18. Lee E, McKean-Cowdin R, Ma H, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation: results from a population-based study of young women. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4373-80.
19. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012;307(4):382-90.
20. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, et al. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(1): 63-71.
21. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688-98.
22. Lehmann B, Jovanovic B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *Plos One.* 2016;11(6):1-22.

23. Pogoda K, Niwin'ska A, Murawska M, Pien'kowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013;30(1):388.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: metaanalyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379:432.
25. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. *A GEICAM/9906 sub-study. Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(1):81-9.
26. Theriault RL, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer.* 2011 Oct;11(5):325-31.
27. Vaz-Luis I, et al. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2014 Mar 20; 32(9):927-34.
28. Shao N, Wang S, Yao C, et al. Sequential versus Concurrent Anthracyclines and Taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast.* 2012;21:389-393.
29. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275-81.
30. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8):2329-34.
31. de Faria RL, Miranda N, da Costa FL, Machado A, Passos-Coelho JL. High-dose chemotherapy and stem-cell in patients with breast cancer. *Acta Med Port.* 2004;17(1):35-41.
32. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3214-23.
33. Giacchetti S, Porcher R, Lehmann-Che J, et al. Long-term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide/anthracycline neoadjuvant regimen. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1413-9.
34. Warm M, Kates R, Grosse-Onnebrink E, et al. Impact of tumor biology, particularly triple-negative status, on response to preoperative sequential, dose-dense epirubicin, cyclophosphamide followed by docetaxel in breast cancer. *Anticancer Res.* 2010; 30(10):4251-9.
35. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
36. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies n improving the management of early breast cancer: St. Gallen Expert Consensus on the primary therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
37. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147-59.
38. Zeichner S, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2016;10:25-36.
39. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2144-49.
40. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796.
41. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113:2638.
42. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(2):401-5.
43. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1082.
44. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017.
45. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin in BRCA1 mutation carriers – results of treatment. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2012;10(Suppl3):A3.
46. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666.
47. Garber K. Running interference: pace picks up on synthetic lethality research. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(13):982-3.
48. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(2):123-34.
49. Moore KN, DiSilvestro P, Lowe ES, Garnett S, Pujade-Lauraine E. SOLO1 and SOLO2: randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (BRCAm). *J Clin Oncol.* 2014;32:5(suppl; abstr TP55616).
50. Isakoff SJ, Overmoyer B, Tung NM, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15s):p. abstr 1019.
51. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, I-SPY 2 Investigators. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Jul 7;375(1):23-34.
52. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R7.
53. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. Presented at 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2014;13;abstract S1-09.
54. Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):406.
55. Nanda R, Minetta C, Liu, Yau C, Asare S, I-SPY 2 Trial: Combination of Pembrolizumab Plus Standard Neoadjuvant Therapy in High-Risk Breast Cancer; 2017 ASCO Annual Meeting Abstract No: 506; *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 506).
56. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086 cohort A. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 1008. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 1008).
57. Schmid P, Cruz C, Braith FS, et al. Atezolizumab in metastatic TNBC: Long-term clinical outcomes and biomarker analysis. 2017 AACR Annual Meeting. Abstract 2986. Presented April 3, 2017.
58. Bardia A, Diamond JR, Mayer IA, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of relapsed/refractory, metastatic triple-negative breast cancer: Updated results. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract P4-22-15. Presented December 9, 2016.

Tratamento sistémico do cancro da mama luminal/HER2 negativo

N. Afonso e M.R. Dionísio

O CANCRO DE MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO É UMA DOENÇA HOMOGÉNEA?

A expressão genómica do cancro da mama (CM) permitiu a identificação de diferentes subtipos moleculares – luminal A, luminal B/HER2 negativo, luminal B/HER2 positivo, HER2 positivo e *basal-like* – distintos na evolução clínica e na resposta a tratamentos sistémicos. Assim, o CM luminal, classicamente definido pela expressão de recetores hormonais (RH), engloba dois tipos distintos do ponto de vista molecular: luminal A e luminal B. O CM luminal A caracteriza-se pela elevada expressão de RH de estrogénio (RE) e de progesterona (RP), baixa expressão de genes associados à proliferação celular e ausência de expressão HER2. Por outro lado, tumores luminal B podem apresentar menor expressão de RE e/ou RP, associada a maior expressão de genes associados à proliferação celular. Cerca de 20% dos CM luminal B exprimem HER2 e constituem um subtipo distinto – luminal B/HER2 positivo. Na prática clínica, na impossibilidade de identificação precisa do subtipo molecular utilizando estudos genómicos, utiliza-se como substituto a avaliação por imunocitoquímica de quatro biomarcadores (IHC4): RE, RP, HER2, e Ki67. A distinção de tumores luminal *A-like* e luminal *B-like* baseia-se no índice proliferativo avaliado pelo Ki67 com um *cut-off* de 14-20%, isto é, baixo índice proliferativo para valores inferiores a 14%, a que correspondem os tumores luminal A e alto índice proliferativo

($\geq 20\%$) nos tumores luminal B. A importância do RP na distinção entre os dois subtipos de CM luminal foi confirmada, pela associação de pior prognóstico à expressão de $RP < 20\%$. O CM luminal *A-like*, associado ao melhor prognóstico, é definido pela expressão de RE, $Ki67 < 14\%$ e $RP \geq 20\%$ ¹. A expressão de RP contribui para caracterizar o grupo com Ki67 intermédio, entre 14 e 19%, em luminal *A-like* ($RP \geq 20\%$) ou luminal *B-like* ($RP < 20\%$)². Apesar de partilharem a expressão de RE, marcador de sensibilidade à terapêutica endócrina (TE), diferentes subtipos de tumores luminais apresentam evolução clínica e prognóstico distintos, o que obriga a uma adequação do tratamento. Os estudos genómicos, entre os quais a avaliação de 21 genes pelo Oncotype DX³ ou de 70 genes pelo MammaPrint⁴, permitem a discriminação dos CM de tipo luminal relativamente ao risco de recorrência (*risk of recurrence* [ROR]): a maioria dos tumores luminal A são classificados como de «baixo risco genómico», enquanto os tumores luminal B são mais frequentemente classificados como de «alto risco». Na prática, o CM luminal B apresenta maior ROR nos primeiros cinco anos após o diagnóstico comparativamente ao CM luminal A, que tem menor número de recidivas e mais tardias. Para além de características anatómicas, como a presença de invasão ganglionar, a avaliação genómica poderá ser também um preditor de recorrência tardia e de indicação para prolongar a TE para além dos cinco anos de tratamento. Apesar de nenhum dos testes ter sido elaborado com esse objetivo, o ROR

(PAM50), BCI (*Breast Cancer Index*) e EP (*Endo-Predict*), mostraram capacidade para identificar as doentes em ROR tardia (isto é, após cinco anos).

HÁ INDICAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO?

O CM luminal caracteriza-se pela sensibilidade à TE, que está preconizada sempre que haja positividade para RH definida por: expressão de RE e/ou $RP \geq 1\%$. Mesmo o CM luminal B, com menor expressão de RH e maior índice proliferativo, apresenta benefício com hormonoterapia adjuvante com agente hormonal. O benefício da quimioterapia (QT) adjuvante na diminuição da recorrência e na melhoria da sobrevivência global (SG) foi evidente para o CM, independentemente do subgrupo, em *Oxford Worldwide Overview of early breast cancer trials*, conduzido pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTG). No entanto, especificamente para os tumores luminais, foi acumulada evidência de que um subgrupo de doentes não apresenta benefício adicional com a QT comparativamente à TE isolada. A controvérsia reside em identificar as doentes, com CM luminal/HER2 negativo, que poderão beneficiar ou não de QT adjuvante, com base em características que condicionam o ROR. O recurso a algoritmos de decisão, como o <https://www.adjuvantonline.com/> permite estimar o ROR aos 10 anos, a SG e o benefício absoluto da TE e da QT, sendo útil na decisão terapêutica com base nas características individuais da doente. No entanto, este algoritmo tem limitações: baseia-se em dados históricos, com assimetrias no tratamento e não considera a expressão HER2 nem a proliferação celular. Especificamente no CM luminal/HER2 negativo e sem envolvimento ganglionar (NO) a avaliação genómica, entre outros, pelo *Oncotype DX* ou pelo *MammaPrint*, permite identificar doentes de alto ROR que têm maior probabilidade de beneficiar com QT adjuvante. A avaliação genómica em tumores luminal/HER2

negativo que apresentam envolvimento ganglionar limitado (um a três gânglios) e a sua aplicação na decisão terapêutica é mais controversa, mas foi validada no estudo *Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy* (MINDACT) para o *MammaPrint* e no *Rx for Positive Node, Endocrine-Responsive Breast Cancer* (RxPONDER) para o *Oncotype Dx*.

A indicação para QT no subtipo luminal A é muito questionável. Efetivamente, o benefício absoluto da QT nestes tumores, com forte expressão de RE e baixo índice proliferativo, pode ser insuficiente para justificar este tratamento, dado o excelente prognóstico associado aos casos tratados apenas com TE e tendo em consideração o aumento de toxicidade associada à QT. Efetivamente, o impacto da QT no prognóstico está mais relacionada com o fenótipo do tumor do que com fatores anatómicos. Concretamente, são os tumores luminal A os que apresentam menor taxa de resposta patológica completa com QT neoadjuvante e menor benefício com a associação de taxano ao esquema à base de antraciclina. Apesar da controvérsia, um subgrupo de doentes com CM luminal *A-like* continua a ser considerado, na prática clínica, como tendo indicação para QT adjuvante, pela presença de outros fatores associados a mau prognóstico. Especificamente, nos tumores luminal A a metastização em quatro ou mais gânglios axilares é considerada indicação para QT. Menos controverso é o tratamento com QT do CM luminal B/HER2 negativo. Este subgrupo apresenta, comparativamente aos tumores luminal A, maior sensibilidade à QT e maior ROR após TE isolada. O benefício da QT é ainda superior se se associarem fatores de mau prognóstico: maior dimensão tumoral, metastização ganglionar, invasão linfovascular, grau G3 de diferenciação. Em todos os tumores que apresentam expressão de RH, a decisão de tratamento com QT deve considerar, para além do benefício da associação à TE, os riscos pelo acréscimo de toxicidade, tendo em conta a idade e comorbilidades da doente, assim como as suas preferências.

QUAL O TIPO E DURAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO?

Nas doentes com CM luminal/HER2 negativo com indicação para QT, o esquema e a duração deste tratamento é ainda alvo de discussão. Nos casos que apresentam metastização ganglionar axilar com envolvimento de quatro ou mais gânglios, a decisão de associar QT, com duração de pelo menos seis ciclos, com esquema que inclui antraciclina e taxano (como *5-FU*, *epirrubicina*, *ciclofosfamida* (FEC) – docetaxel ou *doxorubicin*, *ciclofosfamida* (AC) – paclitaxel), é mais consensual. Mesmo nestes casos, o benefício da associação de taxano é inferior ao de outros subtipos de CM, de forma mais evidente nos tumores de subtipo luminal A-like. No entanto, o risco aumentado de cardiotoxicidade cumulativa pelo aumento do número de ciclos de QT com esquema à base de antraciclina pode, por si só, justificar a associação de taxano, de forma sequencial e, assim, reduzir o número de ciclos de antraciclina e manter um total de seis ciclos. Mais controverso é o tratamento de tumores sem metastização ganglionar ou com menos de quatro gânglios metastizados. Para tumores de tipo luminal B, especialmente os que se associam a menor diferenciação celular (G3) e mais elevado índice proliferativo na avaliação por Ki67, mesmo na ausência de metastização ganglionar, a associação de taxano e antraciclina é considerada preferencial, num total de seis ou oito ciclos. No sentido de evitar o sobre ou subtratamento destas doentes, é de grande importância aumentar o recurso a estudo genómico do tumor na prática clínica para estabelecer o ROR individual e a seleção de doentes para QT em contexto adjuvante.

O benefício da inclusão de antraciclina no esquema de tratamento adjuvante, tem sido questionado, sobretudo se considerarmos a cardiotoxicidade associada a este grupo de fármacos. O estudo WSG Phase III Plan B trial⁵ avaliou a QT adjuvante com esquema sem antraciclina

(seis ciclos de TC – docetaxel e ciclofosfamida) comparativamente a um esquema com antraciclina (quatro ciclos de EC – epirrubicina e ciclofosfamida, seguida de quatro ciclos de docetaxel) e incluiu mais de 2000 doentes com RE+/HER2– com ROR > 11 avaliado pelo teste Oncotype DX. A avaliação da sobrevivência livre de doença (SLD) e da SG após um seguimento de cinco anos confirmou a não-inferioridade do esquema TC seis ciclos comparativamente a EC-T, globalmente e na análise de subgrupos. Por outro lado, o, recentemente publicado, estudo ABC (Anthracyclines in Early Breast Cancer)⁶, que avaliou 2125 doentes com CM sem expressão HER2 e incluía um grupo com expressão de RH de alto risco, pretendia avaliar a importância de associação de antraciclina ao esquema de tratamento adjuvante. Este estudo mostrou benefício da associação de antraciclina na SLD na globalidade da população. No entanto, na análise de subgrupos o benefício da associação de antraciclina não era aparente nas doentes com expressão de RE e sem metastização ganglionar. De referir que, a população considerada neste estudo, comparativamente à do Plan B trial, incluía maior percentagem de doentes de menor risco. Ainda no estudo MINDACT⁴, o grupo de doentes com indicação para QT foi aleatorizado para tratamento com vs. sem antraciclina, com o objetivo de avaliar a superioridade do tratamento sem antraciclina, especificamente docetaxel e capecitabina. Não se confirmou esta superioridade, e os autores concluem que, de momento, não é possível excluir a antraciclina do tratamento destes doentes.

Neste momento, o que é possível concluir, com potencial impacto na prática clínica, é que o tratamento com seis ciclos de TC é uma opção para doentes com CM com expressão de RE e menos de quatro gânglios positivos, que tenham indicação para QT. O tratamento com quatro ciclos de TC poderá ser considerado para doentes sem metastização ganglionar que apresentem ROR que justifique a utilização de QT, particularmente em doentes com contraindicação para antraciclina.

COMO ESCOLHER A TERAPÊUTICA ENDÓCRINA ADJUVANTE NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO NA DOENTE PRÉ-MENOPÁUSICA?

Todas as doentes com CM luminal são candidatas a TE adjuvante. A escolha do fármaco depende do estado hormonal da doente – pré ou pós-menopausa. Nas doentes pré-menopáusicas o tamoxifeno tem sido o fármaco de eleição, uma vez que os inibidores da aromatase (IA) não impedem a ação dos estrogénios produzidos pelos ovários. A publicação da avaliação conjunta dos estudos *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT)⁷ e *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT)⁸ demonstrou algum benefício da associação de exemestano à supressão ovárica comparativamente à associação tamoxifeno e supressão ovárica, em doentes pré-menopáusicas. O tratamento com exemestano e supressão ovárica permitiu reduzir o ROR em 4%, com SLD aos cinco anos de 92,8% comparativamente a 88,8% no grupo tratado com tamoxifeno e supressão ovárica. Não se verificou deterioração na qualidade de vida das doentes tratadas com IA e análogo libertadora da hormona luteinizante (LHRH) apesar de maior sintomatologia. Atualmente, esta é uma opção para estas doentes, particularmente se estão associados fatores de maior ROR (maior dimensão tumoral, invasão ganglionar axilar, G3). Uma posterior publicação do estudo SOFT⁵ não confirmou o benefício da associação da supressão ovárica ao tamoxifeno comparativamente ao tamoxifeno isolado, exceto nas doentes de mais alto risco, que realizaram QT e que se mantiveram pré-menopáusicas. Neste grupo, a associação de análogo LHRH à TE levou a melhoria significativa da SLD. Para avaliar o impacto destas diferentes TE é necessário aguardar por um mais longo *follow-up* destas doentes que permita obter dados de SG. A associação do análogo LHRH deve ter em conta a toxicidade associada. Para um grupo de doentes pré-menopáusicas, de baixo risco (tumores pequenos, bem diferenciados, sem envolvimento ganglionar e de baixo

índice proliferativo), o tamoxifeno isolado poderá ser a melhor opção. Pelo contrário, em doentes de alto risco, especificamente as candidatas a QT adjuvante, deve ser considerada, com a doente, a associação de supressão ovárica, com análogo LHRH. A escolha entre exemestano e tamoxifeno deve ter em conta, para além da recente evidência do potencial ligeiro benefício do IA, o perfil de toxicidade de cada fármaco, as características e preferências da doente. A duração ótima da supressão ovárica é ainda desconhecida, podendo ser de dois a cinco anos, sendo que nos estudos SOFT e TEXT foi de cinco anos.

COMO ESCOLHER A TERAPÊUTICA ENDÓCRINA ADJUVANTE NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO NA DOENTE PÓS-MENOPÁUSICA?

Nas doentes pós-menopáusicas o benefício de incluir um IA durante a TE adjuvante está claramente estabelecido embora seja inferior ao inicialmente pensado (cerca de 4% menos recidivas e 1 a 2% de benefício na SG comparativamente ao tamoxifeno). As características particulares da doente que condicionam maior risco de toxicidade de um ou outro fármaco podem justificar a opção de iniciar o tratamento por tamoxifeno ou por IA. Destaca-se da toxicidade ao tamoxifeno o aumento do risco de intercorrências de tipo vascular (tromboembólicas) e o aumento de neoplasias do endométrio, enquanto os IA se destacam pelo aumento do risco de perda de massa óssea/osteoporose, as artralgias/mialgias que têm impacto na compliance, e alterações do perfil lipídico. A introdução de IA sequencialmente, após dois a três anos de tratamento inicial com tamoxifeno, permite um equilíbrio entre os efeitos laterais dos dois fármacos e demonstrou aumento da eficácia do tratamento comparativamente aos cinco anos de tamoxifeno. Outra alternativa, baseada no estudo BIG 1-98, é alterar esta sequência e iniciar a

terapêutica com IA (especificamente letrozol) e após dois a três anos de tratamento alterar para tamoxifeno até completar os cinco anos. Esta sequência baseia-se no facto de se esperar maior probabilidade de recorrência nos primeiros anos após o diagnóstico, pelo que seria de utilizar o fármaco considerado mais eficaz no início do tratamento. A opção por manter IA durante todo o período de tratamento de cinco anos esteve reservada para as doentes consideradas de elevado risco (doentes com CM localmente avançado/inflamatório ao diagnóstico, com metastização ganglionar extensa, muito elevado índice proliferativo). Apesar da evidência de benefício na SLD com IA, este benefício apenas foi ligeiramente evidente ao nível da SG nos tumores com metastização ganglionar. Desta forma, qualquer uma das estratégias de inclusão de IA é aceitável. Nenhum dos IA – anastrozol, letrozol ou exemestano – apresentou maior benefício comparativamente aos restantes. Apesar de haver alguma evidência de que o letrozol condicionaria maior supressão dos níveis de estrogéneo plasmático comparativamente ao anastrozol, no estudo *Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation* – anastrozol vs. letrozol no tratamento adjuvante de CM com expressão de RH e envolvimento ganglionar – o letrozol não evidenciou esta superioridade em termos de eficácia ou tolerância. Também no estudo *Exemestane or Anastrozole in Treating Postmenopausal Women Who Have Undergone Surgery for Primary Breast Cancer* a comparação entre anastrozol e exemestano em contexto adjuvante não evidenciou diferenças estatisticamente significativas. O estudo *Study of Anastrozole, Letrozole, or Exemestane With or Without Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer That Has Been Completely Removed By Surgery* - Gruppo Italiano Mammella, que englobou cerca de 3600 doentes, avaliou os resultados da utilização de IA nos primeiros cinco anos de TE vs. tamoxifeno nos primeiros dois anos seguida de IA nos três anos seguintes, após o que se seguia, em todos os ramos, tratamento com IA para além dos cinco anos. Neste estudo foram considerados

três ramos, cada um com um IA – anastrozol, exemestano e letrozol. Os resultados mostraram, na avaliação aos cinco anos de seguimento, pequeno benefício na SLD, sem significado estatístico, nas doentes tratadas desde o início com IA. Não foram aparentes diferenças de eficácia entre os diferentes IA.

Em doentes pós-menopáusicas com CM luminal/HER2 negativo de baixo risco a possibilidade de tratamento com tamoxifeno durante toda a duração da TE pode também ser considerada.

A tolerância da doente ao tratamento é fundamental para garantir a adesão durante o longo período de TE, pelo que este deve ser um fator primordial na escolha do fármaco.

QUAL A DURAÇÃO ÓTIMA DA TERAPÊUTICA ENDÓCRINA ADJUVANTE 5 OU 10 ANOS?

Está claramente estabelecido o benefício, com redução significativa da mortalidade por CM, da TE adjuvante durante cinco anos. O estudo MA.17 avaliou a possibilidade de manter o tratamento durante 10 anos, especificamente tamoxifeno durante cinco anos e IA (letrozol) nos cinco anos seguintes. O benefício da extensão da TE na sobrevivência livre de progressão (SLP) e na SG foi aparente no subgrupo com maior ROR, especificamente nas doentes que apresentavam metastização ganglionar axilar. Nas doentes que, sendo pré-menopáusicas ao diagnóstico, se encontravam em pós-menopausa após os cinco anos de tratamento com tamoxifeno, o benefício era aparente também nos casos sem envolvimento ganglionar axilar. Mais recentemente foram apresentados os resultados do estudo *Adjuvant Tamoxifen Long Against Shorter (ATLAS)* e *adjuvant Tamoxifen To offer more (aTTom)*⁹ que incluíram em conjunto mais de 12.000 doentes e avaliaram a extensão do tratamento com tamoxifeno durante 10 anos. O benefício na SLD e na SG era evidente 15 anos após o diagnóstico e em todos os subgrupos de doentes. De momento não é possível discriminar quais os doentes que irão beneficiar

desta extensão da TE, poupando os restantes a um prolongamento do tempo de tratamento com aumento do risco de toxicidade sem impacto no prognóstico. A possibilidade de manter o IA durante cinco anos após dois a três anos de tamoxifeno, prolongando a TE para sete a oito anos foi considerada na última atualização das *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), e tem por base a evidência de benefício em prolongar o tratamento hormonal para além dos cinco anos e a segurança e benefício de manter o IA durante um período máximo de cinco anos. Mais recentemente, o estudo MA.17R demonstrou benefício na SLD e na incidência de CM contralateral com o tratamento com letrozol adjuvante durante 10 anos comparativamente a cinco anos, sem serem aparentes diferenças na SG. Outros estudos não contribuíram para confirmar este benefício. O *Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer* trial não demonstrou benefício na SLD com a extensão com letrozol durante cinco anos comparativamente a 2,5 anos, após cinco anos de TE inicial. O estudo *Different Durations of Adjuvant Anastrozole Therapy After 2 to 3 Years Tamoxifen Therapy in Breast Cancer*, por seu lado, falhou em demonstrar melhoria na SLD com seis comparativamente a três anos de TE com anastrozol após dois a três anos de tamoxifeno. Por outro lado, no estudo *Letrozole in Treating Postmenopausal Women Who Have Received Hormone Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer*, os cinco anos de letrozol após cinco anos de cinco anos de inibidor da aromatase ou tamoxifeno seguido de inibidor da aromatase não se associaram a melhoria da SLD, mas melhoraram de forma significativa a sobrevivência livre de CM e a taxa de recorrência à distância. Atualmente, a opção em prolongar a TE para além dos cinco anos deve ser individualizada, tendo em conta o ROR previsível após os cinco anos (com base em características anatómicas, perfil molecular e estudo genómico do tumor) e a potencial toxicidade decorrente do fármaco utilizado em extensão: IA ou tamoxifeno. Apesar dos controversos resultados que avaliaram a extensão da TE, em particular

com IA, e o aparente pequeno benefício em termos absolutos, é importante reforçar que este benefício será mais aparente após um longo período de seguimento pelo que a vigilância das doentes incluídas nestes estudos deve ser prolongada no tempo.

O estudo de fase III SOLE (Study of Letrozole Extension), apresentado na ASCO 2017, avaliou o tratamento com letrozol após quatro a seis anos de TE adjuvante, administrado de forma contínua ou intermitente em doentes com expressão de RE e envolvimento ganglionar ao diagnóstico. A forma intermitente de administração de letrozol era de nove meses de tratamento seguida de três meses sem tratamento, sucessivamente durante cinco anos. Este estudo incluiu mais de 4800 doentes, e não mostrou benefício na SLD com a administração intermitente de letrozol, que estava definido como o objetivo do estudo. Relativamente à SLD, sobrevivência livre de CM, sobrevivência livre de recorrência à distância e SG, a análise de subgrupos sugere maior benefício com a administração contínua em doentes previamente expostos apenas a *Selective estrogen receptor modulator*.

TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA METASTÁTICO LUMINAL/HER2 NEGATIVO

Que opções terapêuticas no cancro da mama luminal/HER2 negativo metastático?

A metastização do carcinoma luminal/HER2 negativo é mais frequente para o osso mas pode envolver órgãos viscerais. A biopsia de uma das lesões suspeitas é útil para confirmar a origem metastática, particularmente quando ocorre tardiamente, o que é frequente neste tipo de CM. Por outro lado, permite a repetição da pesquisa de biomarcadores na metástase, especificamente RH e HER2¹⁰. Pode ocorrer a negatização de RH, o que é mais frequente para o RP, e que sugere resistência à TE apesar da heterogeneidade tumoral explicar a existência de diferentes clones. A

alteração do fenótipo para HER2 positivo é menos frequente mas pode associar-se a maior agressividade tumoral, e justifica a associação de terapêutica anti-HER2. Nas doentes que apresentam estas alterações de fenótipo na metástase, a opção de primeiro tratamento paliativo é a QT, associada a tratamento anti-HER2 se positividade para o HER2. Também para as doentes que apresentam envolvimento visceral extenso e/ou sintomático, geralmente designado por «crise visceral», que ocorre em menos de 10% dos casos, e em que é necessário um rápido controlo da doença, a QT deve ser a primeira opção. No entanto, na grande maioria das doentes, a opção para tratamento paliativo de primeira linha é a TE, dada a eficácia neste tipo de tumores, hormonosensíveis, associada a boa tolerância comparativamente à QT. A escolha do fármaco depende do tratamento realizado em tratamento adjuvante e do tempo desde a sua suspensão, caso já esteja concluído, e ainda do estado hormonal da doente. Na doente em pós-menopausa a primeira opção é o IA não-esteróide (anastrozol ou letrozol). No entanto, dado o cada vez maior número de doentes a realizar IA não-esteróide em contexto adjuvante, esta não é a melhor opção para as doentes a quem é diagnosticada metastização durante o tratamento com este fármaco ou no primeiro ano após a sua suspensão. Neste grupo, outros fármacos, como o IA esteróide (exemestano), o fulvestrant ou o tamoxifeno devem ser considerados. Nas doentes pré-menopáusicas também o tratamento prévio deve ser considerado na decisão para escolha de primeira linha paliativa. A primeira opção poderá ser o tamoxifeno ou IA associado a análogo LHRH. Neste grupo de doentes, a opção por ooforectomia deve ser considerada, dada a necessidade de garantir o estado pós-menopausa para instituir terapêuticas hormonais posteriores. O estudo de fase II *Fulvestrant fIRst-line Study comparing endocrine Treatments* (FIRST) sugere superioridade da terapêutica endócrina com fulvestrant comparativamente ao IA não-esteróide (anastrozol) em primeira linha de TE, com melhoria significativa da Sobrevivência livre de progressão (SLP) e da SG⁷.

Mais recentemente foram apresentados os resultados do estudo FALCON¹¹, de Fase III, que avaliou a eficácia do tratamento com fulvestrant em primeira linha de tratamento de doentes com CM avançado não previamente expostas a TE, comparativamente a tratamento com IA (anastrozol). Os resultados demonstraram superioridade estatisticamente significativa do fulvestrant em termos de SLP, em todos os subgrupos mas de forma mais evidente em doentes apenas com metastização óssea.

Os resultados de estudos com inibidores das ciclinas 4 e 6 (iCDK 4/6), especificamente, palbociclib, ribociclib e amebaciclib, representam novas opções no tratamento do carcinoma luminal/HER2+. Os estudos *A Study of Palbociclib + Letrozole vs. Letrozole for 1st Line Treatment of Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer*¹² confirmaram a eficácia da associação do iCDK4/6 palbociclib ao letrozol na primeira linha de tratamento de CM avançado comparativamente ao letrozol em monoterapia, com diferença estatisticamente significativa na SLP. A atualização mais recente dos dados do PALOMA-1 evidenciou um aumento da SG com a associação de palbociclib mas sem significado estatístico. De igual forma, a associação do iCDK 4/6 ribociclib ao letrozol em primeira linha de tratamento paliativo mostrou superioridade na SLP com significado estatístico comparativamente ao letrozol, no estudo *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer*. Em ambos os estudos, o benefício manteve-se em todos os subgrupos avaliados. Os iCDK revelaram um bom perfil de toxicidade, destacando-se a incidência de neutropenia mas sendo baixa a taxa de neutropenia febril, e constituem atualmente uma opção para doentes com CM avançado luminal/HER2 negativo.

Em doentes que demonstram resistência à TE prévia a associação de everolimus ao exemestano, no estudo *Everolimus in Combination With Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Are Refractory to Letrozole or Anastrozole* demonstrou

melhoria da SLP, apesar de associada a aumento de toxicidade, especificamente estomatite, pneumonia e alterações metabólicas como hiperglicemia e dislipidemia, que ocorre mais frequentemente nos primeiros ciclos de tratamento e é considerada manejável.

Os iCDK também foram avaliados em contexto de resistência a TE prévia, especificamente a IA não-esteróide. No estudo PALOMA-3¹³ o palbociclib foi avaliado em associação ao fulvestrant com aumento significativo da SLP. O amebaciclib em associação ao fulvestrant foi avaliado no estudo *A Study of Abemaciclib Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer* e demonstrou benefício da terapêutica combinada em termos de SLP, taxa de resposta e benefício clínico. O amebaciclib associou-se a um aumento da incidência de diarreia, em particular nos primeiros ciclos de tratamento, com necessidade de intervenção terapêutica e, por vezes, redução de dose.

QUAL A MELHOR SEQUÊNCIA PARA A TERAPÊUTICA ENDÓCRINA NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO METASTÁTICO?

Após ocorrer progressão de doença sob TE de primeira linha, a possibilidade de alterar o tratamento para outro agente hormonal é uma opção legítima, mas deve ter em conta fatores semelhantes aos considerados na escolha da primeira linha de tratamento, tais como a presença de crise visceral e o tempo desde o início da TE até à progressão da doença⁸. A percepção clínica de resistência à TE pode justificar a alteração do tratamento para QT. Mais frequentemente recomendada é a alteração da TE. Embora não esteja estabelecida a melhor sequência de tratamento, a frequente utilização de IA não-esteróide em primeira linha condiciona a escolha de IA esteróide ou fulvestrant em segunda linha, e o outro fármaco numa futura progressão. Não se tendo verificado superioridade de um destes tratamentos relativamente ao outro, não é possível estabelecer uma sequência baseada na maior eficácia.

Por outro lado, o estudo FALCON vem colocar o fulvestrant como uma opção também em primeira linha, em particular em doentes não previamente expostos a TE e com metastização óssea isolada. A mutação ESR1 foi estabelecida como um mecanismo de resistência à TE, especificamente quando a eficácia depende da privação de estrogéneos, como é o caso dos IA. Paralelamente, na presença dessa mutação, será maior o benefício do fulvestrant, cujo mecanismo de ação ocorre pela destruição do RE. O tamoxifeno e o acetato de megestrol são também opções a considerar numa TE posterior. O número de linhas de TE permitidas previamente à alteração do tratamento para QT também não está definido. Apesar de algumas *guidelines*³ sugerirem a realização de três linhas de TE antes da alteração para QT, recomenda-se a reavaliação da situação clínica em cada ponto de progressão da doença para decisão individualizada. A combinação de duas terapêuticas endócrinas – especificamente fulvestrant e anastrozol – revelou resultados díspares, pelo que, de momento, não é recomendada, sendo preferível a utilização sequencial dos vários fármacos disponíveis.

Os estudos recentes que demonstraram, transversalmente, aumento do benefício da associação do fármacos como os iCDK e os inibidores mTOR à TE, colocam a questão se todos os doentes serão candidatos a uma terapêutica em combinação, nomeadamente em primeira linha em que as opções serão a associação de palbociclib ou ribociclib ao letrozol (para doentes que apresentarem um intervalo livre de letrozol/anastrozol adjuvante de, pelo menos, um ano), ou de fulvestrant associado a palbociclib ou a amebaciclib, em doentes que apresentaram progressão de doença sob IA adjuvante ou no primeiro ano após a sua suspensão. Nas linhas subsequentes será possível optar por outro tratamento de combinação. Em função da opção em linha anterior, será possível prosseguir com um dos seguintes tratamentos: fulvestrant associado a palbociclib ou amebaciclib, exemestano ou fulvestrant associado a everolimus.

A decisão da terapêutica de primeira linha e a sua sequenciação devem ser individualizadas,

considerando todos os fatores relacionados com o doente e com a doença, não havendo neste momento evidência clínica que suporte o maior benefício de uma sequência específica.

COMO DEFINIR A RESISTÊNCIA À TERAPÊUTICA ENDÓCRINA NO CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO?

Apesar da expressão de RH no CM, algumas doentes não apresentam resposta à TE e as restantes, após um período de resposta, mais ou menos longo, acabam por desenvolver resistência ao tratamento. Em termos práticos, define-se resistência primária ou intrínseca como a que ocorre no primeiro ou, dependendo da definição, até aos dois anos, de TE adjuvante ou no primeiro ano após suspensão do tratamento ou nos primeiros seis meses de TE paliativa, e resistência secundária ou adquirida a que surge após estes períodos¹⁰. A perda de expressão de RH na metástase (mais frequentemente a perda do RP) e vários mecanismos moleculares têm sido envolvidos na resistência à TE, entre os quais: a concomitância de sobre-expressão HER2, *epidermal growth factor receptor*, insulín-like growth factor receptor, mutações do RE, e ativação da via PI3K/AKT/mTOR. Esta última particularmente importante por ter levado ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas a alvos que permitem reverter a resistência à TE, nomeadamente através da inibição mTOR. A resistência a uma TE específica não impossibilita a resposta a um tratamento endócrino subsequente com um novo fármaco, embora esta tenha tendência para ser menos expressiva e/ou de menor duração. Este facto justificou a investigação dos mecanismos de resistência à TE, e paralelamente, ao desenvolvimento de fármacos que restaurassem a sensibilidade a este tratamento ou potenciassem a sua eficácia, impedindo ou atrasando o desenvolvimento de resistência.

O TReND trial – estudo de fase II que avaliou o palbociclib isolado ou em associação à mesma TE prévia (IA ou fulvestrant) na altura da progressão de doença em doentes com CM metastático

RH+/HER2 – demonstrou benefício clínico em ambos os braços de tratamento com base na definição prévia ($\geq 40\%$). Especificamente com o palbociclib a taxa de benefício clínico foi de 60% e com a associação de palbociclib à TE prévia foi de 54%. No entanto, verificou-se que a duração do benefício clínico foi superior com a associação a TE, 11,5 meses vs. seis meses, e com significado estatístico. Ainda foi aparentemente maior o benefício da associação em doentes expostas à TE durante, pelo menos, seis meses, o que reforça a ideia de que o palbociclib tem um papel da reversão da resistência à TE.

QUE NOVOS FÁRMACOS NA PRÁTICA CLÍNICA PARA DOENTES COM CANCRO DA MAMA LUMINAL/HER2 NEGATIVO?

Entre os novos fármacos dirigidos a alvos específicos ou a vias de sinalização em células de CM RH+, eventualmente envolvidos na reversão da resistência à terapêutica endócrina, destacam-se os inibidores mTOR (via PI3K) (especificamente o everolimus) e os inibidores das iCDK 4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib). Alguns destes fármacos já são atualmente utilizados em associação a terapêuticas endócrinas e em diferentes linhas de tratamento do CM avançado. Destaca-se o mais recente estudo com amebaciclib – Monarch 2 trial – que demonstrou o benefício da associação de amebaciclib ao fulvestrant comparativamente ao fulvestrant em doentes previamente resistentes a TE, com aumento da SLP de 9,3 meses para 16,4 meses ($p < 0,0000001$), com melhoria estatisticamente significativa também da taxa de resposta completa, objetiva e do benefício clínico. Estes resultados são concordantes com os resultados com outros iCDK, nomeadamente o palbociclib em associação ao fulvestrant avaliado no estudo *Palbociclib Combined with Fulvestrant in Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer after Endocrine Failure*.

A fase seguinte será avaliar o impacto destes fármacos – iCDK – em contexto adjuvante nas doentes com CM luminal com elevado ROR. Estão

já a decorrer os estudos: PALLAS (palbociclib durante dois anos em associação a TE adjuvante com letrozol), EarLEE-1 (ribociclib durante dois anos associado a TE adjuvante com letrozol).

Existe outro grupo de fármacos, ainda objeto de investigação, do grupo dos inibidores da via PI3K – alpelisib, taselisib e pictilisib. O pictilisib em associação ao anastrozol mostrou benefício na supressão da proliferação celular especificamente no subtipo luminal B em contexto neoadjuvante (*Phase II Randomized Preoperative Window-of-Opportunity Study of the PI3K Inhibitor Pictilisib Plus Anastrozole Compared With Anastrozole Alone in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer* trial). No estudo *Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment*, pretende-se avaliar o impacto da associação do alpelisib ao fulvestrant em doentes com CM avançado RE+/HER2– que tenham progredido durante ou após o tratamento com IA. Outro fármaco deste grupo – taselisib – será avaliado no estudo *A Study of Taselisib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Disease Recurrence or Progression During or After Aromatase Inhibitor Therapy* em associação ao fulvestrant em doentes com CM avançado com RE+/HER2–, mas incluindo apenas os casos com mutação PIK3CA, que surge em cerca de 40% das doentes e se associa a resistência à TE. No entanto, o fármaco pictilisib, no estudo *Study of Pictilisib With Fulvestrant Versus Fulvestrant in Advanced or Metastatic Breast Cancer in Participants Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy*, não demonstrou benefício quando associado ao fulvestrant em doentes resistentes aos IA, e foi suspensa a investigação neste contexto.

O papel da imunoterapia no CM está ainda por definir, inicialmente considerada apenas para o fenótipo triplo negativo surge a possibilidade de ter um papel em alguns subtipos de CM luminal, nomeadamente identificados pela expressão PD/PDL-1.

Estas são algumas das estratégias que, num futuro mais ou menos próximo, podem vir a ser consideradas na abordagem terapêutica do CM luminal/HER2–. A investigação evolui com a identificação de potenciais alvos terapêuticos, mas, paralelamente, deve haver esforço na identificação de biomarcadores que permitam a melhor seleção da terapêutica para cada doente e ainda a melhor forma de sequenciar os tratamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Prat A Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(2):203-9.
2. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014;16(R65).
3. Petkov VI, Miller DP, Howlander N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*. 2016 ;2:16017.
4. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-29.
5. Harbeck N, Gluz O, Clemens MR, et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):504-504
6. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Journal of Clinical Oncology*. 2017 35:23, 2647-265.
7. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
8. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
9. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
10. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16-33.
11. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, 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. *The Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
12. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
13. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.

O osso como alvo no tratamento do cancro da mama

A.R. Ferreira, I. Vendrell e L. Costa

QUAL O MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES MODIFICADORES DA REMODELAÇÃO ÓSSEA?

Os agentes modificadores da remodelação óssea (AMRO), isto é, os bifosfonatos (BP) e o denosumab, atuam pela inibição da atividade osteoclástica, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a mineralização da matriz (Fig. 1). Os BP são análogos sintéticos do pirofosfato, em que um átomo de carbono substitui o oxigénio central. As cadeias laterais, conferem aos BP a sua potência e afinidade para a hidroxiapatite (o principal mineral ósseo). Reconhecem-se duas classes de BP:

- Não-nitrogenados (clodronato, etidronato e tiludronato) – metabolizados pelos osteoclastos a compostos que substituem o pirofosfato da molécula de ATP, competindo com o ATP no metabolismo energético do osteoclasto e desencadeando a sua apoptose; concomitantemente, comprometem a diferenciação e maturação do osteoclasto;
- Nitrogenados (alendronato, ibandronato, pamidronato, risendronato e ácido zoledrónico [AZ]) – agem primariamente pela inibição da farnesil pirofosfato sintase (enzima principal da via do mevalonato), interrompendo a prenilação proteica. Isto promove alterações citoesqueléticas nos osteoclastos e o seu des-tacamento do perímetro ósseo.

Em modelos pré-clínicos, demonstrou-se que os BP também influenciam macrófagos, linfócitos T $\gamma\delta$, osteoblastos e células tumorais, podendo

apresentar efeitos antitumorais e/ou antiangiogénicos, embora esta permaneça uma área controversa.

Já o denosumab é um anticorpo monoclonal sintético totalmente humano, com afinidade para o *receptor activator of nuclear factor κ b ligand* (RANKL). O RANKL, secretado pelos osteoblastos, ativa os precursores osteoclásticos e, consequentemente, a osteólise, promove a libertação de fatores de crescimento derivados do osso, como o *insulin-like growth factor 1* (IGF1) e o *transforming growth factor beta* (TGF β) e o aumento da calcemia (Fig. 1)¹. Pensa-se que a expressão de RANKL no osso possa contribuir para o desenvolvimento de metástases ósseas por ligação ao *receptor activator of nuclear factor κ b* (RANK) na superfície das células tumorais^{2,3}. Quando o denosumab se liga ao RANKL, bloqueia a interação entre o RANKL e o RANK (receptor localizado na superfície celular do osteoclasto), prevenindo a formação de osteoclastos, levando à diminuição da absorção óssea e ao aumento da massa óssea.

QUAIS AS INDICAÇÕES E QUANDO INICIAR AGENTES MODIFICADORES DA REMODELAÇÃO ÓSSEA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE EVENTOS ÓSSEOS EM DOENTES COM DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA?

Os AMRO devem ser iniciados quando há evidência de metastização óssea, logo após a

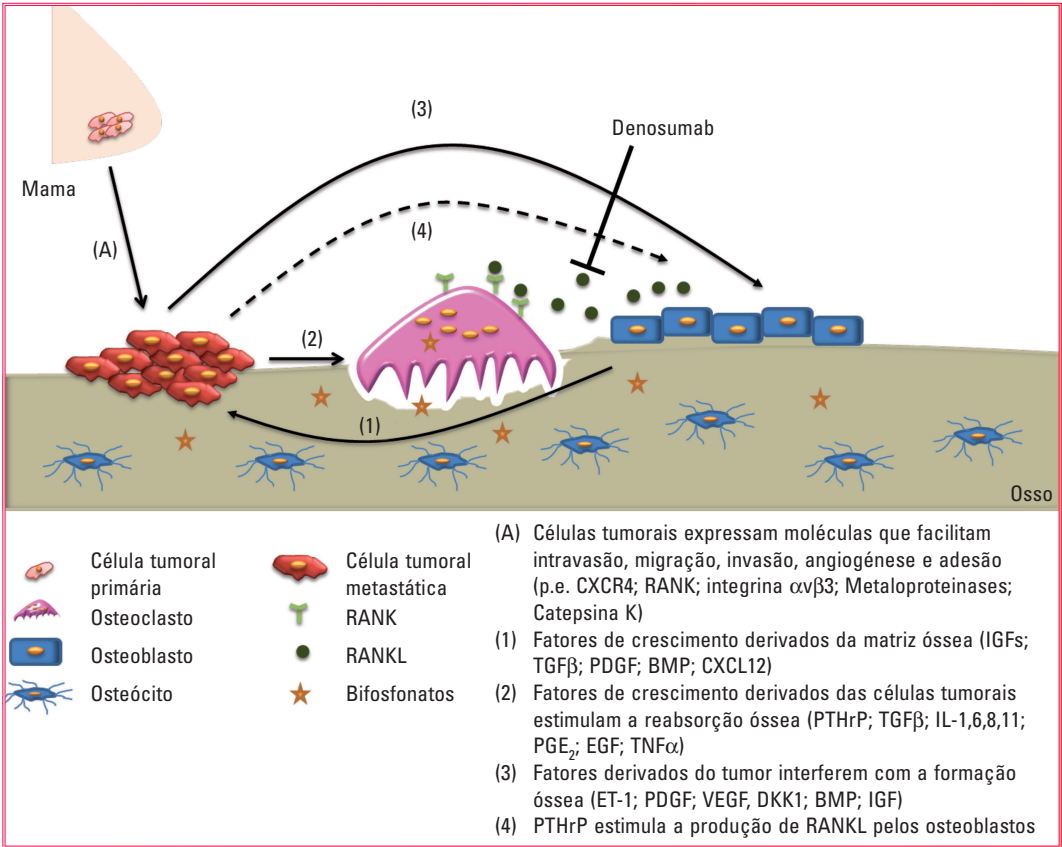


Figura 1. Interação entre células tumorais e células do osso. Salientados os locais de ação dos bifosfonatos e denosumab. RANK: receptor activator of nuclear factor κ b; RANKL: receptor activator of nuclear factor κ b ligand; CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4; IGF: insulin-like growth factor; TGF beta: transforming growth factor beta; PDGF: platelet-derived growth factor; BMP: bone morphogenetic protein; CXCL12: C-X-C chemokine ligand 12; PTHrP: parathyroid hormone-related protein; IL: interleukin; TNF α : tumor necrosis factor alpha; ET-1: endothelin 1; VEGF: vascular endothelial growth factor; DKK1: dickkopf-related protein 1.

sua identificação, mesmo em doentes assintomáticos⁴.

Para documentar metastização óssea é necessária a identificação radiográfica de lesão óssea, quer por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou radiografia simples. Por outro lado, alterações identificadas em cintigrafia óssea carecem de correlação radiográfica, visto que alterações em cintigrafia que não apresentem tradução em radiografia, TC ou RM não cumprem critérios para o tratamento com AMRO fora do âmbito de ensaio clínico.

QUAL O PAPEL DOS AGENTES MODIFICADORES DA REMODELAÇÃO ÓSSEA NO CONTROLO DE SINTOMAS EM DOENTES COM DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA?

Os AMRO são agentes eficazes no controlo da dor óssea associada à metastização. Quando comparados com placebo, os BP demonstraram reduzir modestamente a dor secundária à metastização óssea⁵⁻⁷. Adicionalmente, em ensaio clínico

com doentes que à inclusão não apresentavam dor ou apresentavam dor ligeira, verificou-se um atraso de quatro meses na progressão para dor moderada/grave com a utilização de denosumab quando comparado com AZ, e uma proporção menor de doentes a receber denosumab reportou agravamento clinicamente significativo da dor⁸. Finalmente, uma proporção maior de doentes sob denosumab reportaram melhorias na qualidade de vida, independentemente do nível basal de dor⁹.

Os AMRO devem, portanto, ser considerados adjuvantes no tratamento da dor, em associação a anti-inflamatórios não esteroides (AINE), outros analgésicos não opioides e/ou opioides, corticosteroides, radiofármacos, procedimentos de intervenção cirúrgica e radioterapia⁴.

QUAL É A DOSE, FREQUÊNCIA E A DURAÇÃO IDEAL DO TRATAMENTO COM AMRO EM METÁSTASES ÓSSEAS?

Os ensaios pivô com AMRO em doentes com metástases ósseas estabeleceram as seguintes posologias:

- AZ 4 mg EV (em pelo menos 15 minutos) a cada 3-4 semanas;
- 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.

O intervalo de administrações dos BP tem sido questionado, dada a ação prolongada destes fármacos que se acumulam na matriz óssea e o receio de efeitos adversos a longo prazo em doentes com sobrevivências crescentes. Uma estratégia alternativa de dosagem passa pela administração de AZ a cada 12 semanas após um ano de terapia com posologia convencional, com base nos resultados do estudo ZOOM. Este estudo demonstrou a não inferioridade do tratamento a cada 12 semanas quando comparado com tratamento a cada quatro semanas, após aproximadamente um ano de terapêutica convencional (taxa de morbidade esquelética de 0,26 [IC 95%: 0,15-0,37]

vs. 0,22 [IC 95%: 0,14-0,29] no grupo tratado a cada quatro semanas).¹⁰ Um segundo estudo (OPTIMIZE-2) testou esta mesma estratégia demonstrando resultados semelhantes entre braços em termos de taxa de eventos esqueléticos (23,2% vs. 22% no grupo tratado a cada quatro semanas; $p = 0,724$) e taxa de morbidade esquelética (0,50 vs. 0,46 no grupo tratado a cada quatro semanas; $p = 0,854$), com perfil de segurança semelhante para as duas posologias¹¹.

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 doença luminal B, história de RT paliativa, tratamento prévio com AMRO nos últimos dois anos e hipercalcemia à introdução de AMRO são fatores de risco para primeiro EE e maior frequência de EE, devendo exercer-se precaução na descalação do tempo entre administrações de AMRO nestes doentes¹².

Face à duração do tratamento, a maioria dos estudos apresenta acompanhamentos de dois a três anos, não existindo contudo um fundamento claro para a suspensão terapêutica após determinado tempo de tratamento. A este respeito, normas de orientação clínica da ESMO e ASCO sugerem a manutenção até declínio substancial do estado geral do doente ou mesmo indefinidamente^{4,13}.

QUAIS OS TRATAMENTOS ADJUVANTES DO CANCRO DA MAMA QUE LEVAM A REDUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA?

As terapias adjuvantes do cancro da mama (CM) interferem frequentemente na densidade mineral óssea (DMO), quer diretamente pelo uso de agentes antiestrogénio/modeladores do recetor de estrogénio (inibidores da aromatase [IA], supressão/ablação ovárica e tamoxifeno) quer pela falência ovárica após tratamento com quimioterapia (QT). Adicionalmente, terapias de suporte como, por exemplo, corticoides, aumentam o risco de redução da DMO. Embora a redução da DMO não

seja deletéria por si mesma, é um fator de risco para o desenvolvimento de fraturas ósseas e, consequentemente, morbimortalidade, perda de autonomia e custos em saúde. Mulheres pré-menopáusicas com falência ovárica pós-quimioterapia adjuvante têm perdas rápidas e significativas da DMO mais claras a nível da coluna lombar: aos seis meses $-4,0\%$ (variando de $-10,4$ a $-1,0$) e 12 meses $-3,7$ (variando de $-10,1$ a $-9,2$)¹⁴. Nas mulheres pré-menopáusicas sem falência ovárica após QT não é aparente risco aumentado de perda óssea por si, porém o tratamento com tamoxifeno ou com supressão ovárica (geralmente agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante [LHRH]) em associação com tamoxifeno ou IA leva a perdas ósseas significativas¹⁵⁻¹⁷. No grupo específico de mulheres pós-menopáusicas, o estudo observacional *Women's Health Initiative* demonstrou que o tratamento para CM aumenta o risco de fraturas em 15% ¹⁶. A QT e os IA estão associados a perdas ósseas significativas na pós-menopausa, o que contrasta com o tamoxifeno que pode conduzir a aumento da DMO. Outros fatores que agravam o risco de osteopenia/osteoporose são: idade avançada, sexo feminino, história de fratura patológica, baixo índice de massa corporal, tabagismo e consumo de álcool.

COMO PREVENIR A PERDA DE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ASSOCIADA À TERAPIA ADJUVANTE?

A perda da DMO pode ser combatida por medidas não farmacológicas como exercício físico com carga, reforço dietético de cálcio e vitamina D (consumo-alvo na dieta diária de 1200 mg de cálcio elementar e 800 unidades internacionais de vitamina D), suspensão de hábitos tabágicos e moderação no consumo de álcool, mas também por medidas farmacológicas, como suplementação em cálcio e vitamina D e tratamento com AMRO¹⁸.

Atualmente recomendam-se estratégias não farmacológicas e suplementação com cálcio e vitamina D a todas as mulheres sob risco acrescido de perda óssea associada ao tratamento do

câncer^{4,18}. Estratégias farmacológicas à base de BP ou denosumab devem ser reservadas para mulheres com: a) densidade mineral óssea avaliada por osteodensitometria como T-score $\leq -2,0$ (coluna lombar, colo do fêmur ou bacia); b) risco de fratura aos 10 anos (avaliado pelo *score Fracture Risk Assessment Tool* [FRAX®]) do colo do fêmur $\geq 3\%$ ou fraturas osteoporóticas major $\geq 20\%$ ou c) associação de dois dos seguintes critérios: idade > 65 anos, T-score $< -1,5$, tabagismo, IMC < 24 , história familiar de fratura da colo do fêmur, fratura patológica após os 50 anos e tratamento com corticoides por > 6 meses.^{4,18} Adicionalmente, se sob IA, todas as mulheres com > 75 anos ou com T-score $< -1,5$ e pelo menos 1 fator de risco clínico ou T-score $< -1,0$ e dois ou mais fatores de risco clínico deverão receber terapia farmacológica¹⁹. As terapias farmacológicas devem ser reavaliadas aos 3-5 anos ou assim que o agressor seja suspenso. Os tratamentos recomendados são:

- 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 risedronato 35 mg PO semanal.

Após avaliação da DMO basal, está recomendada a realização de densitometria óssea a cada dois anos (ou um, no caso de mudança major de fatores de risco).

A eficácia dos agentes selecionados está sustentada em vários estudos: nos estudos Z-FAST e ZO-FAST, mulheres pós-menopáusicas a receber IA como terapia adjuvante foram aleatorizadas para receber AZ 4 mg a cada seis meses desde o início da terapia ou só aquando de fratura ou queda significativa da DMO^{20,21}. Após cinco anos de acompanhamento, a variação média da DMO da coluna lombar foi significativamente positiva no grupo sob AZ desde o início ($+8,9\%$ de diferença de médias de DMO no estudo Z-FAST e variação de $+4\%$ vs. $-5,4\%$ no estudo ZO-FAST, ambas a favor de introdução precoce de AZ). O estudo Z-FAST testou ainda a frequência relativa de fraturas, não identificando diferenças significativas entre os grupos. Outros estudos testaram BP orais (ibandronato, risedronato e clodronato) em mulheres

pós-menopáusicas sob hormonoterapia e com diferentes graus basais de DMO, tendo-se registado aumentos consistentes da DMO. Em mulheres pré-menopáusicas com falência ovárica pós QT adjuvante, o tratamento com AZ também trouxe melhoria da DMO (variação percentual média a 1 ano +1,2% vs. -6,7%), porém não é claro o benefício em termos de fraturas²². Pelo contrário, o tratamento com risedronato independentemente do estado funcional ovárico não aparenta trazer benefícios na DMO. O ABCSG-18 foi o primeiro estudo a demonstrar redução do risco de fratura em mulheres pós-menopáusicas sob AI. Quando comparado com placebo, o denosumab demonstrou redução do risco de fratura (aos 36 meses estima-se que tenham ocorrido fraturas em 5% das doentes sob denosumab e 9,6% das doentes sob placebo) e aumento do tempo até primeira fratura (HR: 0,50; IC 95%; 0,39-0,65, $p < 0,0001$).²³ Não existe evidência específica que suporte uso de AMRO em homens com CM assumindo-se, contudo, que a evidência disponível possa ser extensível a estes doentes.

QUAL O PAPEL DOS BP NO TRATAMENTO ADJUVANTE DE CANCRO DA MAMA?

Estudos pré-clínicos apontam para uma atividade antitumoral dos BP. Alguns dos mecanismos propostos passam quer por uma ação citotóxica direta nas células tumorais quer por uma ação indireta, antiangiogénica ou por via da ativação do sistema imunitário²⁴. Clinicamente, a maioria dos estudos desenhados para testar o papel adjuvante dos BP demonstrou resultados conflitantes. Contudo, uma meta-análise do EBCTCG demonstrou uma redução do risco de morte por CM em mulheres pós-menopáusicas²⁵. Face a estes dados, a ASCO e outros reviram recentemente as suas normas de orientação clínica (NOC) para indicar que se deve considerar o uso do AZ (4 mg IV cada 6 meses por 3 a 5 anos) ou clodronato (1600 mg PO id por dois a três anos) como tratamento adjuvante de doentes pós-menopáusicas (menopausa natural ou na relação com supressão/ablação ovárica) com CM com risco de recidiva

que justifique o uso de terapia sistémica adjuvante (relação risco-benefício da intervenção; ver precauções de segurança abaixo)^{26,27}. Em contraste, embora reconhecendo os dados promissores com o uso do denosumab, a ASCO não recomenda atualmente o seu uso neste contexto. Outras sociedades/organizações poderão vir a atualizar as suas NOC para acomodar dados mais recentes^{4,18}.

Alguns dos estudos pivô que testaram esta questão são discutidos de seguida. O estudo ABCSG-12 testou o uso adjuvante de AZ (4 mg a cada seis meses por três anos) em 1803 mulheres pré-menopáusicas sob supressão ovárica associada a tamoxifeno ou anastrozol.^{28,29} Na atualização mais recente deste estudo, após aproximadamente oito anos de *follow-up*, o uso de AZ reduziu o risco de recidiva (HR: 0,77; IC 95%: 0,60-0,99, $p = 0,042$) e mostrou uma tendência para reduzir o risco de morte (HR: 0,66; IC 95%: 0,43-1,02, $p = 0,064$). Este benefício foi mais claro em doentes com mais de 40 anos, onde o risco de recidiva e de morte foi significativamente menor. Posteriormente, os estudos ZO-FAST e Z-FAST em mulheres pós-menopáusicas (discutidos acima) mostraram resultados discrepantes: enquanto no primeiro estudo o grupo a receber AZ desde o início retirou benefício em termos de recidiva de doença, no segundo ambos os grupos apresentaram desempenhos semelhantes neste *outcome*^{20,21}. O estudo AZURE aleatorizou 3360 mulheres (independentemente do estado hormonal) para terapia adjuvante com ou sem AZ (cada três a quatro semanas por seis doses e posteriormente a cada três a seis meses até completar cinco anos)³⁰. Neste estudo, após aproximadamente cinco anos de acompanhamento, só mulheres pós-menopáusicas há mais de cinco anos retiraram benefício do tratamento: redução de 25% do risco de doença invasiva ou morte (HR: ajustado: 0,75, IC 95%: 0,59-0,96, $p = 0,02$) e de 26% do risco de morte (HR ajustado: 0,74; IC 95%: 0,55-0,98, $p=0,04$). De salientar ainda o estudo NSABP B-34, que testou o papel de outro BP (clodronato). Neste estudo, que incluiu 3323 mulheres, após um acompanhamento de aproximadamente 7,5 anos, só aquelas com mais de 50 anos retiraram benefício em termos

de recidiva (óssea e não óssea), sem um claro benefício em termos de sobrevivência. Finalmente, uma meta-análise do EBCTCG clarificou este campo²⁵. Condensando dados ao nível do doente de 18.766 pacientes (mais de 50% pós-menopáusicas) que participaram em vários ensaios comparando tratamento com ou sem BP (ensaios controlados por placebo ou abertos), observou-se uma redução do risco de morte de 18% (benefício absoluto de 3,3% aos 10 anos), do risco de recidiva de 18% e do risco de recidiva óssea de 28% no subgrupo de mulheres pós-menopáusicas. Esta meta-análise contribuiu para a indicação do uso do AZ ou clodronato como tratamento adjuvante em mulheres pós-menopáusicas.

QUAL O MODIFICADOR DA REMODELAÇÃO ÓSSEA MAIS EFICAZ?

Quer os BP quer o denosumab são agentes eficazes na redução de EE, definidos como fratura patológica, descontrolo sintomático (geralmente dor) com necessidade de RT ou cirurgia sobre o osso, hipercalcemia maligna ou síndrome de compressão medular. Uma meta-análise demonstrou a superioridade do denosumab quando comparado com BP ou placebo em termos de redução de EE, sem diferenças de SG³¹. Embora se verifique esta diferença de eficácia, NOC de várias sociedades recomendam o uso indistinto de AZ ou denosumab^{4,13}.

A eficácia dos BP e denosumab comparados entre si e com o placebo foi sumariada numa meta-análise que demonstrou que o uso de BP reduz o risco de EE em 15% comparativamente a placebo (RR: 0,85; IC 95%; 0,77-0,94).³¹ Este efeito é mais claro para o AZ (RR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,82). O denosumab foi comparado com o AZ em 3 ensaios que foram incluídos nessa meta-análise, tendo o uso de denosumab reduzido o risco de EE em 22% quando comparado com o AZ (RR: 0,78; IC 95% : 0,72-0,85). Quer os BP quer o denosumab demonstraram reduzir a taxa de EE, aumentar o tempo médio até primeiro ou EE subsequente, melhorar a dor óssea e a qualidade de vida, sem porém modificar a SG.

De mencionar ainda o ibandronato. Quando comparado com o AZ num ensaio clínico aleatorizado com 1404 doentes falhou em demonstrar a não inferioridade na redução do risco global de EE (RR: 1,15; IC 95%: 0,97-1,36).³² No entanto, a conveniência decorrente da sua disponibilidade em formulação oral mantém-no como uma alternativa a considerar em doentes com dificuldades de deslocação ao hospital.

Na prática, as questões de custo e reembolso dos fármacos podem também influenciar a escolha do tratamento, uma vez que o denosumab é mais dispendioso do que o AZ, particularmente considerando a formulação genérica do último. Por outro lado, o denosumab é administrado por via subcutânea e a generalidade do BP por via EV, podendo por isso o denosumab ser mais atrativo, particularmente, para doentes que não estão a realizar outra terapêutica EV. Contudo, a possível administração do AZ a cada 12 semanas (pelo menos em alguns doentes – ver discussão acima sobre frequência de administração dos AMRO) poderá favorecer o uso de AZ. A opção deve levar ainda em consideração as comorbilidades, fatores de risco para complicações e preferências do doente.

Embora haja evidência relevante a comparar diferentes AMRO, as NOC mais recentes da ESMO e ASCO recomendam a utilização indistinta de BP ou denosumab no tratamento da neoplasia da mama com doença óssea metastática, na medida em 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 morbilidade esquelética dos tumores sólidos^{4,13}.

QUAIS AS PREOCUPAÇÕES DE SEGURANÇA MAIS IMPORTANTES ANTES DO TRATAMENTO COM AGENTES MODIFICADORES DA REMODELAÇÃO ÓSSEA?

Os efeitos adversos mais frequentemente associados aos AMRO são a lesão renal, distúrbios hidroeletrólíticos e osteonecrose da mandíbula.

Os BP apresentam eliminação renal e o seu uso endovenoso está associado a nefrotoxicidade, especificamente proteinúria nefrótica e insuficiência renal. Lesão renal pré-existente, desidratação grave e uso concomitante de diuréticos e outros nefrotóxicos aumentam o risco de lesão renal. É fundamental, portanto, o ajuste dos BP à taxa de filtração glomerular (Tabela 1).

A função renal deve ser subsequentemente vigiada. Os BP devem ser suspensos se ocorrer elevação da creatininemia de pelo menos 0,5 mg/dL acima de um valor basal normal ou pelo menos 1 mg/dL acima de um valor basal anómalo. O reinício deverá ser feito apenas quando a creatininemia retornar a 10% acima do valor basal. Não existe evidência a suportar uma abordagem particular quando a creatininemia não retorna ao valor basal, no entanto, é razoável substituir o BP por denosumab.

O denosumab é eliminado predominantemente pelo sistema reticuloendotelial, não requerendo monitorização da função renal ou redução da dose. No entanto, não foi formalmente estudado em doentes com insuficiência renal grave, exceto num pequeno ensaio com 55 doentes e disfunção renal variável, incluindo 17 doentes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min ou necessitando de hemodiálise, que receberam 60 mg de denosumab subcutâneo³³; os efeitos adversos renais foram comparáveis aos observados nos braços de controlo de ensaios prévios com BP, sem toxicidade renal adicional associada³⁴.

A osteonecrose da mandíbula associada aos AMRO é uma forma de necrose avascular relativamente incomum mas potencialmente grave. Deve ser considerada em doentes sem história de RT sobre a mandíbula ou metastização neste território, que se apresentem com osso exposto ou acessível por fístula extraoral na região maxilo-facial, que persista por mais de oito semanas. O risco é inferior a 2% em doentes tratados com AMRO, sendo ligeiramente mais alto com o denosumab (1,9 vs. 1,3% do AZ nos três ensaios principais, diferença não estatisticamente significativa)³⁵. O risco aumenta com a duração do tratamento.

Tabela 1. Ajuste posológico do ácido zoledrónico à função renal

Taxa de filtração glomerular (ml/min)	Posologia recomendada (mg)
> 60	4
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3
< 30	Não recomendado

Considerando a sua elevada morbilidade e dificuldade de tratamento, as normas de orientação clínica das instituições de referência enfatizam a prevenção. Todos os doentes com indicação para tratamento com AMRO deverão ter:⁴

- Avaliação estomatológica completa e tratamentos profiláticos, como extração preventiva de dentes irrecuperáveis e otimização da saúde periodontal, antes do início da terapêutica;
- Monitorização estomatológica e do estado de higiene oral durante o tratamento;
- Evicção de procedimentos dentários invasivos, incluindo extração de dentes e colocação de implantes dentários. Se um procedimento invasivo for essencial o AMRO deve ser suspenso por pelo menos 8-12 semanas, se possível, e reiniciado apenas após completa cicatrização da mucosa. Procedimentos menos invasivos, como a limpeza dentária, a reparação de cáries ou a colocação de coroas, podem ser realizados.

A inibição da atividade osteoclástica pode resultar ainda em hipocalcemia e hipofosfatemia. Este risco é especialmente alto em doentes com paratiroidectomia prévia, deficiência de vitamina D, hipoparatiroidismo hipomagnesémico ou insuficiência renal. O risco de hipocalcemia associado ao denosumab é superior àquele associado aos BP por ser um inibidor mais potente da reabsorção óssea¹⁵. Todos os doentes sob tratamento com AMRO devem ter avaliação basal da calcemia e vitamina D e realizar correção de níveis

baixos prévia ao início do tratamento com AMRO. A suplementação diária com cálcio (1000 mg, incluindo dieta e suplementação) e vitamina D (800-1200 UI) é indicada, exceto em doentes com hipercalcemia e litíase renal. A dose de reposição farmacológica deve ser personalizada de acordo com os níveis basais, dieta, neoplasia subjacente (e risco de hipercalcemia respetivo) e função renal. Recomenda-se monitorização periódica da calcemia, por exemplo trimestralmente, bem como da magne semia e da fosfatemia a cada quatro meses. Em doentes sintomáticos e naqueles com insuficiência renal é necessária monitorização mais frequente, eventualmente mensal.

Mais recentemente, verificou-se uma associação entre fraturas femorais atípicas, subtrocantericas e diafisárias proximais, sem traumatismo associado ou na sequência de traumatismo *minor*, primariamente em mulheres pós-menopáusicas, e tratamento prolongado com BP ou denosumab. As fraturas foram atribuídas à excessiva supressão da remodelação óssea, resultando em fragilidade esquelética. Outros efeitos adversos associados ao tratamento com BP incluem síndrome gripal ou reação de fase aguda, conjuntivite, esclerite e inflamação orbitária, carecendo estes últimos de avaliação oftalmológica pronta e suspensão definitiva do BP envolvido.

QUAL O PAPEL DOS MARCADORES DE REMODELAÇÃO ÓSSEO NA AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE DOENTES COM DOENÇA ÓSSEA METASTÁTICA?

Os marcadores de remodelação óssea foram testados como preditores do risco de desenvolvimento de EE, progressão de doença óssea e morte. Os marcadores mais estudados são o telopéptido N-terminal do colagénio tipo I urinário (marcador de degradação óssea [NTX]) e a fosfatase alcalina óssea sérica (marcador de formação óssea [FA]). Atualmente, as normas de orientação clínica da ESMO e ASCO não suportam o uso de marcadores de remodelação óssea fora de estudos clínicos^{4,13}.

Um estudo testou o papel do NTX e FA em doentes com metastização óssea num coorte de doentes com diferentes tipos de tumores primários, incluindo CM.³⁶ Após um acompanhamento mediano de 17 meses, os pacientes com NTX elevado (≥ 50 nmol por mmol de creatinina) ao início do estudo (pré-terapia com AZ ou pamidronato) apresentaram um risco duas a quatro vezes superior de desenvolvimento de EE e progressão de doença óssea, tal como um risco duas a quatro vezes superior de morte em comparação com pacientes com níveis normais de NTX. De um modo semelhante, doentes com CM e valores elevados de FA (≥ 146 U/L) também apresentaram uma associação com desfechos de doença desfavoráveis.

Num estudo recente, que incluiu 5.543 doentes com vários tumores primários e metastização óssea a receberem AMRO, a falha na redução do NTX ou FA para valores inferiores à mediana após três meses de tratamento com AMRO foi fortemente prognóstica em termos de SG, tempo até progressão e tempo até progressão no osso³⁷. A magnitude destes achados poderá apoiar a revisão das NOC na área.

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Dra. Catarina Pulido pela contribuição neste capítulo na primeira edição do livro.

Agradecemos à Dra. Irina Alho por ter gentilmente cedido a figura 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*. 2006; 440:692-6. doi:10.1038/nature04524.
2. Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature*. 2010;468:103-7. doi:10.1038/nature09495.
3. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P, et al. RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2012;72:2879-88. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0044.
4. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl_3):1-14. doi:10.1093/annonc/mdu103.
5. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. doi:10.1002/14651858.CD002068.

6. Mannix K, Ahmedzai SH, Anderson H, Bennett M, Lloyd-Williams M, Wilcock A. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med.* 2000;14:455-61. doi:10.1191/026921600701536372.
7. Johnson IS. Use of bisphosphonates for the treatment of metastatic bone pain. A survey of palliative physicians in the UK. *Palliat Med.* 2001;15(2):141-7. doi:10.1191/026921601671919596.
8. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer.* 2013;119(4):832-8. doi:10.1002/cncr.27789.
9. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-Related Complications and Quality of Life in Advanced Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4841-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3310.
10. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, 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.* 2013;14(7):663-70. doi:10.1016/S1470-2045(13)70174-8.
11. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:5(suppl);abstr LBA 9500:2-7.
12. Tanaka R, Yonemori K, Hirakawa A, et al. Risk Factors for Developing Skeletal-Related Events in Breast Cancer Patients With Bone Metastases Undergoing Treatment With Bone-Modifying Agents. *Oncologist.* 2016;21(4):508-13. doi:10.1634/theoncologist.2015-0377.
13. Van Poznak CH, Von Roenn JH, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update: recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Oncol Pract.* 2011;7(2):117-21. doi:10.1200/JOP.2011.000212.
14. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3306-11.
15. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):675-80. doi:10.1200/JCO.2005.02.3515.
16. Chen Z, Maricic M, Bassford TL, et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:552-8. doi:10.1001/archinte.165.5.552.
17. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3694-9. doi:10.1200/jco.2004.08.148.
18. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
19. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML, European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: An ESCEO position paper. *Osteoporos Int.* 2012;23(11):2567-76. doi:10.1007/s00198-011-1870-0.
20. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: Adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer.* 2012;118:1192-1201. doi:10.1002/cncr.26313.
21. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* 2013;24(2):398-405. doi:10.1093/annonc/mds277.
22. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer.* 2011;47:683-9. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.024.
23. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):433-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
24. Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep.* 2013;2:267. doi:10.1038/bonekey.2013.1.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353-61. doi:10.1016/S0140-6736(15)60908-4.
26. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2062-81. doi:10.1200/JCO.2016.70.7257.
27. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):379-90. doi:10.1093/annonc/mdv617.
28. Gnant M, Milneritsch B, Schippering W, et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679-91. doi:10.1056/NEJMoa0806285.
29. Gnant M, Milneritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: Final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015;26(2):313-20. doi:10.1093/annonc/mdu544.
30. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1396-405. doi:10.1056/NEJMoa1105195.
31. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15(2):CD003474. doi:10.1002/14651858.CD003474.pub3.
32. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):114-22. doi:10.1016/S1470-2045(13)70539-4.
33. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1471-9. doi:10.1002/jbmr.1613.
34. Rosen LS. Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial--The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3150-7. doi:10.1200/JCO.2003.04.105.
35. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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.* 2010;28(35):5132-9. doi:10.1200/JCO.2010.29.7101.
36. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925-35. doi:10.1200/JCO.2005.06.091.
37. Lipton A, Smith MR, Fizazi K, et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5713-5721. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-3086.

Cancro hereditário da mama: testes genéticos, aconselhamento e seguimento de portadores

S. Castedo e M.J. Cardoso

QUAL O RISCO DE CANCRO DA MAMA NOS PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2*?

Não é fácil indicar o risco de cancro da mama (CM) nos portadores de mutações destes genes, já que os estudos realizados sobre esta matéria têm fornecido estimativas diferentes¹.

A razão provável para estas discrepâncias pode dever-se a múltiplas causas, nomeadamente à forma como foram identificados os portadores de mutação, à diferente prevalência de algumas mutações específicas em algumas populações, etc.

Por exemplo, se as famílias estudadas geneticamente foram selecionadas com base num elevado número de cancros da mama em idade jovem, ou CM e ovário, tal poderá constituir um enviesamento dos resultados no sentido de um maior risco. Por outro lado, nem todas as mutações têm o mesmo efeito funcional na proteína que codificam e, por isso, nem todas comportarão o mesmo risco de cancro para os seus portadores. Ora, se numa população se verifica, por exemplo, uma elevada prevalência de uma ou mais mutações com menor impacto clínico, é natural que se os estudos forem conduzidos nessa população, os resultados sejam enviesados no sentido de um menor risco de cancro, verificando-se um resultado inverso no caso de se tratar de mutações com maior impacto clínico.

Num estudo prospetivo recentemente publicado, o risco cumulativo de CM até aos 80 anos

de idade foi de 72% (entre 65 e 79%, com intervalo de confiança de 95%) para as portadoras de mutação do gene *BRCA1* e de 69% (entre 61 e 77%, com intervalo de confiança de 95%) para portadoras de mutação no gene *BRCA2*².

Para homens portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os riscos de virem a desenvolver CM são estimados entre 1 e 5% e entre 5 e 10%, respetivamente³.

QUE OUTROS GENES PARA ALÉM DOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* INFLUENCIAM O RISCO DE CANCRO DA MAMA?

Há dezenas, se não mesmo centenas de genes, que influenciam o risco de cancro em geral e de CM em particular.

É habitual agrupar os genes de suscetibilidade para o CM em 3 categorias, a saber:

- Genes de penetrância elevada;
- Genes de penetrância moderada;
- Genes de penetrância reduzida.

Genes de penetrância elevada

Os genes de penetrância elevada são aqueles cujas alterações se associam a risco elevado de vir a desenvolver cancro ao longo da vida, sendo esse risco pelo menos cinco vezes superior (habitualmente mais de 10 vezes superior) ao risco na população geral.

Nas famílias com cancro hereditário da mama associado a alterações de um gene de penetrância elevada é habitual a existência de vários indivíduos com cancro em diferentes gerações, o que se explica dado que os portadores de uma alteração genética transmiti-la-ão em média a 50% dos descendentes. Ora, tratando-se de um gene de penetrância elevada, é de presumir que a maioria (mas não todas, claro) mulheres portadoras dessa alteração venham a desenvolver cancro ao longo da vida.

Como se compreende, no entanto, o número de casos de cancro nessas famílias dependerá do número de mulheres (os homens, mesmo que portadores das mesmas alterações, não desenvolverão habitualmente CM) e da idade das mesmas (já que a incidência cumulativa aumenta progressivamente com a idade).

Representam exemplos de genes de suscetibilidade para CM com elevada penetrância os seguintes: *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1* e *STK11*, sendo o risco estimado de CM ao longo da vida nas mulheres de aproximadamente 70², 70², 85⁴, 55⁵, 40⁶ e 45%⁷, respetivamente,

Com a exceção dos casos dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, cujas alterações se traduzem habitualmente nas famílias por uma incidência aumentada sobretudo de CM (embora também de carcinoma do ovário, próstata e/ou cancro do pâncreas), as alterações dos outros genes referidos associam-se tipicamente a uma incidência familiar aumentada de outras neoplasias (por exemplo: carcinoma difuso do estômago no caso do gene *CDH1*; carcinoma da tiroide, endométrio, rim e/ou colorretal no caso do gene *PTEN*; carcinoma do pâncreas, estômago e/ou colorretal no caso do gene *STK11*; sarcomas e/ou tumores cerebrais, no caso do gene *TP53*) e, no caso dos genes *STK11* e *PTEN* a síndromes clinicamente bem definidas (síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome de Cowden, respetivamente) e frequentemente suspeitadas no exame clínico.

Assim, o tipo de neoplasias encontradas na família, as idades aos diagnósticos das mesmas e um exame fenotípico cuidadoso dos doentes é fundamental para orientar os pedidos de estudo genético.

Genes de penetrância moderada

Os genes de penetrância moderada são aqueles cujas alterações se associam a um risco de cancro 2 a 4 vezes superior ao verificado na população geral.

Tipicamente, a incidência de cancro nestas famílias é inferior à verificada nos casos associados a mutações dos genes de alta penetrância, não sendo rara a ocorrência de casos de cancro sem (ou com poucos) familiares do primeiro grau afetados.

Representam exemplos, entre outros, destes genes os seguintes: *PALB2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, e *RAD51D*.

A classificação do gene *PALB2* como gene de penetrância moderada é discutível, já que nas famílias com alterações deste gene e casos de CM o risco para os familiares portadores das mesmas alterações é pelo menos cinco vezes superior ao verificado na população, o que poderia justificar considerá-lo um gene de penetrância elevada. O aumento do risco nas famílias sem casos de CM é, no entanto, inferior, o que justificou a sua inclusão neste grupo.

Genes de penetrância reduzida

Este grupo de genes inclui centenas de genes cujas alterações individuais estão (ou parecem estar) associadas a um ligeiro aumento de risco (até 2 vezes) de CM relativamente ao verificado na população geral.

É muito discutível o estudo destes genes perante uma suspeita de cancro hereditário da mama, já que não é fácil interpretar muitas das variantes encontradas, pelo que o impacto na prática clínica é nulo ou muito reduzido. De facto, nessas famílias o tipo de vigilância recomendada é determinado não pela presença de variantes nesses genes, mas pela incidência observada de cancro.

Por este motivo, não se recomenda a pesquisa de variantes nestes genes nos familiares sem cancro.

QUAIS OS INDIVÍDUOS COM INDICAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DOS TESTES GENÉTICOS?

Embora o CM seja uma neoplasia muito frequente, que afetará mais de 10% das mulheres ao longo da vida, as formas hereditárias da doença são raras e representam no seu conjunto não mais de 10% dos casos⁸. Os genes mais frequentemente implicados no cancro hereditário da mama são os *BRCA1* e *BRCA2*, cujas alterações explicam menos de metade dos casos de cancro hereditário¹, sendo os casos hereditários restantes devidos a alterações de outros genes (*TP53*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, etc.), cada um dos quais contribuindo individualmente com uma percentagem muito pequena para esse grupo.

Assim, o estudo genético é habitualmente proposto apenas quando se verifica a suspeita de cancro hereditário.

Os principais elementos que devem alertar para a possibilidade de cancro hereditário numa família são os seguintes:

- Vários casos de CM em familiares de 1.º ou 2.º grau;
- Idades aos diagnósticos de CM inferiores a 50 anos;
- CM bilateral;
- Doente com (antecedentes de) CM e cancro do ovário;
- Ocorrência de casos de CM e cancro do ovário na mesma família;
- CM triplo negativo – sobretudo antes da menopausa;
- CM em indivíduo do sexo masculino;
- Ocorrência de CM e outros cancros na mesma família, alguns deles diagnosticados antes dos 50 anos.

Se se verificarem uma ou mais destas situações, faz sentido o encaminhamento do(a) consulente para uma Consulta de Oncogenética ou de Avaliação de Risco, no sentido de se apurar se os critérios para estudo genético estão cumpridos e, em caso afirmativo, propor o referido estudo ao elemento mais indicado da família e definir qual (ou quais) o(s) gene(s) a estudar.

Em princípio, perante uma suspeita de cancro hereditário, o estudo genético deverá ser iniciado por um dos familiares com (antecedentes de) cancro e, se houver mais do que um, pelo que teve o diagnóstico de cancro em idade mais jovem.

Uma vez identificada uma alteração genética patogénica ou provavelmente patogénica, deverá ser proposta a pesquisa da mesma alteração nos familiares de 1.º grau que sejam maiores de idade (exceto quando se trata de uma patologia com incidência de cancro na criança, em cujo caso o estudo deverá ser proposto ao menor e ao seu representante legal) no âmbito de uma consulta de aconselhamento genético.

EM QUE CONSISTE UMA CONSULTA DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

A consulta de aconselhamento genético, no contexto de uma avaliação de risco familiar de cancro, é habitualmente realizada, numa primeira fase, para verificar se a família do(a) consulente é suspeita de apresentar uma forma hereditária de cancro e se é elegível para estudo genético, e, numa segunda fase, caso sejam realizados estudos genéticos, para informar do resultado e implicações dos mesmos quer para o(a) consulente quer para os familiares respetivos.

Habitualmente, a primeira consulta consiste na colheita de uma história clínica do(a) consulente e da família tão completas quanto possível, com ênfase na colheita dos seguintes elementos:

- Quais os tipos de neoplasias (benignas ou malignas) ocorridas na família e idades aos diagnósticos das mesmas?
- Qual o grau de parentesco dos familiares com antecedentes neoplásicos entre si e com o(a) consulente?
- Foram feitos estudos genéticos a algum dos familiares? Se sim, são conhecidos os resultados dos mesmos? Ou pode esse familiar ser encaminhado para esta consulta?

Com base nas informações colhidas, será verificado se a família preenche os critérios para se

suspeitar de cancro hereditário e, em caso afirmativo, se o(a) consulente, ou outro familiar, são elegíveis para estudo genético e qual o estudo indicado (qual ou quais os genes a estudar).

Caso a pessoa indicada para iniciar um estudo genético não seja o(a) consulente, mas um familiar, tal informação será dada, aconselhando o encaminhamento do familiar em causa para a consulta de aconselhamento genético, para que seja discutida a possibilidade de fazer os estudos porventura indicados.

Uma vez realizado o estudo genético, seguir-se-á nova consulta, na qual serão transmitidos os resultados do mesmo, recordando as implicações pessoais e familiares do mesmo.

Perante o achado de uma variante patogénica ou provavelmente patogénica no (ou num dos) gene(s) estudado(s), será planeado o encaminhamento dos familiares em risco para a consulta, para eventual estudo genético, e serão prestadas informações sobre a possibilidade de recurso ao diagnóstico genético pré-implantação (DGPI), caso o(a) consulente pretenda evitar a transmissão da alteração em causa à descendência.

QUE TESTES EXISTEM ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A PESQUISA DE MUTAÇÕES NOS GENES CONHECIDOS?

Há dois tipos principais de alterações que podem ocorrer nos genes a estudar, a saber: alterações (mutações, deleções ou inserções), envolvendo uma ou um número reduzido de base(s) na sequência do(s) gene(s) a estudar; ou grandes deleções/duplicações no(s) gene(s) em causa.

Dentro das técnicas de estudo disponíveis, e escolha deverá ser feita tendo em atenção o número de genes a estudar e o tipo de alterações que se pretendem pesquisar.

Assim, se o objetivo é estudar a sequência codificante de apenas um gene, a sequenciação convencional (também chamada sequenciação de Sanger, em referência ao investigador que inventou o método) poderá ser a escolha acertada, já que permitirá detetar/excluir com grande fiabilidade a

existência de mutações pontuais e/ou pequenas deleções ou inserções.

No entanto, esta técnica não permite detetar grandes deleções ou duplicações, pelo que, se se pretender também pesquisar a existência destas alterações, para além da sequenciação, deverá ser feito o estudo pela técnica de *Multiplex Ligation Probe Amplification* (MLPA) ou outra equivalente, já que permite detetar esse tipo de rearranjos.

Quando o objeto de estudo não se limita a um ou dois genes, mas pretende-se estudar um número mais elevado de genes (normalmente entre 3 a mais de 100), o recurso à sequenciação convencional de cada um dos genes implicaria custos elevados e um atraso na obtenção do resultado completo, pelo que, nestes casos, é habitualmente preferida a técnica de sequenciação de nova geração (conhecida pela sigla NGS, abreviatura de *Next Generation Sequencing*), a qual permite num mesmo tempo a sequenciação massiva de um número elevado de genes.

A sequenciação NGS não permite habitualmente a identificação de grandes deleções/inserções, pelo que, se indicado, deverá ser complementada pela técnica MLPA.

Normalmente, quando se estuda simultaneamente um número elevado de genes pela técnica NGS, é possível que, para um ou mais genes, a sequência codificante possa não ser completamente analisada. A percentagem da sequência codificante de um gene que é analisada devidamente por NGS é designada cobertura horizontal, devendo este valor para cada gene ser claramente referido no relatório. Assim, se no relatório de um estudo simultâneo por NGS de, por exemplo, 30 genes de suscetibilidade para CM é referido que a cobertura horizontal estimada para o gene X é de 92%, tal significará que 8% da sequência codificante do gene X poderá não ter sido analisada, pelo que poderão não ter sido detetadas eventuais alterações existentes na porção génica não estudada.

Os relatórios referentes aos estudos por NGS deverão igualmente referir qual a cobertura vertical do estudo, isto é, qual o número de vezes que cada base dos genes a estudar foi lida. Por

exemplo, se num estudo por NGS é referida uma cobertura vertical mínima de 50 vezes, tal significará que, para os genes estudados, cada posição (cada base do ADN) foi lida pelo menos 50 vezes.

A QUEM REFERENCIAR OS PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES QUE CONFEREM AUMENTO DE RISCO DE CANCRO DA MAMA?

Tratando-se de uma situação cuja incidência e prevalência na população é baixa, será sempre aconselhável concentrar os recursos em centros que possuam a experiência necessária no acompanhamento e orientação dos portadores de mutações.

Idealmente, as Unidades de Mama deveriam ter especialistas dedicados ao acompanhamento de portadores de mutações – indivíduos de alto risco – com as competências técnicas necessárias, quer ao acompanhamento da vigilância quer à realização da cirurgia de redução de risco. Desejavelmente deverão ser oferecidas todas as técnicas disponíveis para a reconstrução em caso de mastectomia profilática.

Em Portugal, os maiores centros públicos e privados têm consultas de aconselhamento genético e as Unidades de Mama desses mesmos centros têm especialistas dedicados ao acompanhamento de indivíduos de alto risco.

O acompanhamento psicológico dos portadores de mutações reveste-se também de características particulares e deverá estar disponível, sempre que necessário, nestas consultas de alto risco.

QUAIS AS ESTRATÉGIAS DISPONÍVEIS PARA VIGILÂNCIA PARA OS PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA1* OU *BRCA2*?

Nos portadores de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (os mais frequentemente alterados no cancro hereditário da mama e aqueles em que há mais evidência a apoiar as estratégias de vigilância propostas), o esquema de acompanhamento

assenta num rastreio iniciado mais precocemente e com intervalos mais curtos.

O exame clínico da mama duas vezes por ano deverá ser iniciado aos 25 anos ou 10 anos antes do primeiro diagnóstico de cancro na família.

A ressonância magnética mamária (RM) é o exame com maior sensibilidade para a população de alto risco e deve ser realizada anualmente desde os 25 anos, sendo associada a mamografia anual a partir dos 30 anos.

No caso de não haver acesso a RM, a utilização de ecografia mamária pode ser considerada como alternativa antes dos 30 anos, período em que a mamografia não deve ser usada pelo risco aumentado de cancro associado à utilização de radiação.

Em alguns centros utiliza-se a RM e a mamografia alternadamente a cada seis meses, não existindo evidências que suportem esta atitude como alternativa à realização da RM e mamografia em conjunto, anualmente.

A ecografia pode ser ainda considerada como um exame adicional à mamografia no caso de não haver disponibilidade de RM em todas as idades⁹.

QUAIS AS ESTRATÉGIAS DISPONÍVEIS DE REDUÇÃO DE RISCO PARA OS PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA1* OU *BRCA2*?

Cirurgia

A mastectomia bilateral é o método mais eficaz de redução de risco do CM entre os portadores de mutações *BRCA1* ou *BRCA2*. Esta cirurgia reduz o risco aproximadamente em 90%, dependendo do tipo de intervenção realizada. No entanto, esta redução de risco não é acompanhada na maioria dos estudos por um aumento proporcional da sobrevida¹.

Existem várias técnicas cirúrgicas possíveis como a mastectomia total, a mastectomia poupadora de pele e a mastectomia poupadora de mamilo, sendo que estas duas últimas oferecem melhor resultado estético, pois preservam mais o invólucro cutâneo, conferindo idêntica proteção à mastectomia total, mais radical.

Tabela 1. Estratégias preconizadas para outros genes

Gene (síndrome)	Vigilância/rastreio	Redução de risco
<i>P53</i> (Li Fraumeni)	Exame clínico mama 6/6 meses desde os 20-25 anos RM anual desde os 25 anos (mamografia considerada se não houver RM)	Considerar mastectomia profilática Evitar radiação ionizante
<i>PTEN</i> (Cowden)	Exame clínico mama 6/6 meses desde os 20-25 anos RM anual desde os 25 anos e mamografia desde os 30-75 anos	Considerar mastectomia profilática
ATM	RM anual desde os 25-75 anos	—
<i>STK11</i> (Peutz-Jeghers)	Exame clínico mama 6/6 meses desde os 20-25 anos RM anual desde os 25 anos e mamografia desde os 30-75 anos	Considerar mastectomia profilática
CHEK2	Exame clínico mama 6/6 meses desde os 20-25 anos RM anual desde os 25 anos e mamografia desde os 30-75 anos	—
CDH1	Exame clínico mama 6/6 meses desde os 20-25 anos RM anual desde os 25 anos e mamografia desde os 30-75 anos	Considerar mastectomia profilática

RM: ressonância magnética.

A reconstrução imediata deverá ser realizada sempre que desejada e todas as técnicas são possíveis e devem ser explicadas detalhadamente, assim como as suas complicações.

Não existe indicação para a realização da pesquisa do gânglio sentinela, pois o risco de descoberta de um cancro accidental na altura da mastectomia é baixo (< 5%).

Os apoios psicológico e de enfermagem revestem-se de importância particular no contexto da mastectomia profilática pelo impacto previsível físico e psicológico que a intervenção terá para o resto da vida.

A visualização prévia de imagens de cirurgias semelhantes ajuda a compreender o impacto que a intervenção poderá ter na imagem física da mulher.

Agentes farmacológicos de redução de risco

Não existe evidência forte para uso de moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (tamoxifeno, raloxifeno) e dos inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano) como agentes

de prevenção primária nos portadores de mutação *BRCA1* e/ou *BRCA2*. Nos estudos até agora publicados com agentes de prevenção em indivíduos de alto risco, o número de doentes incluídos que eram portadores de mutação era muito baixo, não permitindo por isso a retirada de conclusões⁹.

No entanto, a utilização de tamoxifeno pode ser considerada, dada a evidência, ainda que fraca, de que poderá haver algum benefício na sua utilização.

EXISTEM ESTRATÉGIAS DEFINIDAS PARA OS OUTROS GENES MENOS FREQUENTES E TAMBÉM PARA AQUELES ASSOCIADOS A UM MENOR AUMENTO DE RISCO?

Nestes genes a evidência a favor, quer da vigilância quer à cirurgia de redução de risco é ainda escassa .

A maioria destas situações será raramente observada e, por isso, a experiência da equipa de diagnóstico e tratamento é ainda mais importante.

Sumarizamos na tabela 1 as estratégias associadas a estas mutações.

É importante realçar que todas as estratégias definidas são suportadas por muito poucos dados da literatura e portanto com muito baixo nível de evidência⁹.

QUAL O PAPEL DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTATÓRIO NOS PORTADORES DE MUTAÇÕES?

Perante a documentação de uma variante genética patogénica ou provavelmente patogénica num gene de alta penetrância, o(a) portador(a) da mesma poderá optar pelo diagnóstico genético pré-implantação (DGPI), no sentido de impedir a sua transmissão à descendência.

Esta técnica requer uma fertilização *in vitro* seguida de seleção dos embriões não portadores da alteração genética presente num dos progenitores, e só poderá ser realizada se precedida de uma consulta de aconselhamento genético e de autorização por parte do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA).

BIBLIOGRAFIA

1. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374(5):454-68.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
3. Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*. 2010;47(10):710-1.
4. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):400-7.
5. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-81.
6. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32.
7. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-64; author reply 1265.
8. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(6):589-94.
9. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v110.

Papel crucial da psico-oncologia e da enfermagem oncológica

S. Pedro e L. Travado

O QUE É O *DISTRESS* OU SOFRIMENTO PSICOLÓGICO ASSOCIADO AO CANCRO?

Um diagnóstico de cancro constitui uma ameaça à vida da pessoa, o que a leva a confrontar-se com a sua mortalidade e a tentar encontrar formas de gerir a incerteza relacionada com a vida, a doença e o tratamento¹. O confronto com esta nova realidade e com os tratamentos necessários para tratar a doença envolve uma série de desafios e alterações consideráveis na vida da pessoa que afetam sobretudo as dimensões física (por exemplo, dores, fadiga, insónia), psicológica (por exemplo, medo, tristeza, preocupações, problemas de autoimagem), familiar e social (por exemplo, papéis, tarefas, dependência), espiritual e existencial (por exemplo, confronto com mortalidade), profissional e financeira, que interferem frequentemente com o seu bem-estar e qualidade de vida, levando a que muitos pacientes desenvolvam sintomas de sofrimento psicológico^{2,3}.

O *distress*, traduzido para português por «sofrimento psicológico», foi definido como «uma experiência desagradável multifatorial de natureza psicológica (cognitiva, comportamental, emocional) social, espiritual, e/ou de natureza física que pode interferir com a capacidade de lidar eficazmente com o cancro, com os seus sintomas físicos e o seu tratamento. O sofrimento psicológico estende-se ao longo de um *continuum*, variando de sentimentos normais comuns de

vulnerabilidade, tristeza e medos para alterações emocionais que podem tornar-se incapacitantes tais como depressão, ansiedade, pânico, isolamento social e crise espiritual»⁴. Embora muitos doentes consigam adaptar-se à experiência da doença e, ao fim de algum tempo, alguns até encontrem um sentido construtivo para a mesma, dando à sua vida novos significados mais positivos (i.e., crescimento pessoal pós-traumático)⁵, o facto é que para a maioria dos doentes, a experiência inicial da doença e dos seus tratamentos é assustadora e dramática e pode ter consequências devastadoras para o seu equilíbrio psicológico e qualidade de vida⁶.

Este sofrimento psicológico excessivo associado à doença, também designado de morbilidade psicológica, é considerado nefasto e patológico e, como tal, é importante que seja identificado precocemente⁷ para ser incluído no plano de tratamento do doente, através de acompanhamento psico-oncológico especializado⁸.

COMO SE AVALIA O SOFRIMENTO PSICOLÓGICO ASSOCIADO AO CANCRO?

Existem vários questionários para avaliar as alterações emocionais, nomeadamente a ansiedade e a depressão. No entanto, o termo *distress* ou sofrimento psicológico foi proposto pelo painel de especialistas que desenvolveu as linhas de orientação clínica para o Distress Management da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

em 1997, para desestigmatizar o sofrimento psicológico observado nos doentes oncológicos⁴ e assim distinguir e afastar este tipo de sofrimento das nosologias e diagnósticos psicopatológicos da saúde mental. Assim, para melhor identificar o sofrimento psicológico dos doentes oncológicos associado à sua doença e tratamentos, este painel desenvolveu, também em 1997 e incluído nessas guidelines, um instrumento específico denominado termómetro do sofrimento psicológico. Estas guidelines são revistas e atualizadas anualmente. Este instrumento de autoavaliação consiste numa simples folha com duas partes: a) uma escala analógica visual simples de 0 a 10 pontos, que se apresenta como um termómetro, semelhante ao da avaliação da dor, em que é pedido aos doentes para indicar «qual o seu grau de sofrimento psicológico na última semana» de 0 = ausência de sofrimento, a 10 = sofrimento psicológico máximo, e b) uma lista associada de situações e sintomas para os quais os doentes são convidados a «indicar quais destas situações constituíram um problema para si na última semana», assinando com um «sim» ou um «não». Esta lista contém atualmente 39 itens que incluem problemas de ordem prática (por exemplo, cuidar dos filhos, tarefas domésticas); problemas familiares (por exemplo, lidar com o/a companheiro/a); problemas emocionais (por exemplo, depressão, medos); preocupações espirituais/religiosas, e problemas físicos (por ex., fadiga, dores, memória/concentração, sexuais, alterações de sono). Este instrumento é simples e pode ser usado em qualquer lugar na clínica (por exemplo, sala de espera), é fácil de entender e preencher, e permite uma triagem do sofrimento psicológico e necessidades psicossociais para uma melhor integração destas dimensões no tratamento dos doentes. Este instrumento está validado em vários países⁹, incluindo em Portugal¹⁰, tendo sido identificado o valor de significado clínico do sofrimento psicológico acima de 4, a partir do qual os doentes devem ser referenciados ao serviço de psico-oncologia.

A Sociedade Internacional de Psico-oncologia (www.ipos-society.org) recomenda que o sofrimento psicológico seja considerado como o sexto

sinal vital (a seguir à pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura e dor) em oncologia, para que possa ser devidamente identificado e avaliado regularmente nos pacientes oncológicos, e adequadamente atendido pela equipa clínica (ao invés de ser negligenciado), e que isso constitui um direito humano universal^{7,11,12}.

QUAL A PREVALÊNCIA DO SOFRIMENTO PSICOLÓGICO EM DOENTES COM CANCRO E QUAIS AS SUAS CONSEQUÊNCIAS?

Os níveis de sofrimento psicológico excessivo ou morbilidade psicológica em doentes com cancro têm sido avaliados em vários países. Num estudo emblemático no qual foram avaliados 4.496 pacientes com cancro, a taxa média de prevalência de sofrimento psicológico foi de 35,1%, variando entre 43,4% em doentes com cancro do pulmão e 29,6% no cancro ginecológico, sendo de 32,8% para doentes com cancro da mama (CM)¹³. Contudo, o sofrimento psicológico aumenta quando a doença entra em fase de progressão, subindo para 42% em doentes com CM avançado¹⁴.

O Estudo Sul-Europeu de Psico-Oncologia, realizado em Portugal, Itália e Espanha, identificou que cerca de um terço dos doentes oncológicos tinham níveis clinicamente significativos de ansiedade (33,08%) e cerca de um quarto de depressão (24,81%)¹⁵. Em Portugal, num estudo realizado com 110 mulheres tratadas a CM, com uma média de idade de 58,1 anos ($\pm 10,8$ DP), verificaram-se percentagens relativamente semelhantes embora um pouco mais elevadas, quer para a ansiedade (39,1%) quer para a depressão (29,1%)¹⁶.

A morbilidade psicológica tem importantes consequências negativas para os doentes, afetando a sua qualidade de vida e os resultados clínicos do tratamento. Tem sido relatado em vários estudos que diminui a adesão ao tratamento^{17,18}, reduz a eficácia da quimioterapia¹⁹, reduz o tempo de sobrevivência²⁰, aumenta as queixas

físicas e diminui a capacidade funcional²¹, aumenta o tempo de internamento²², e o risco de suicídio²³. As variáveis psicossociais desempenham um papel independente no tratamento do cancro, que podem facilitar ou interferir com os resultados clínicos desejáveis. Por este motivo, para se otimizar os resultados dos tratamentos oncológicos é importante integrar as necessidades psicossociais dos doentes, e inclui-las no plano de tratamento. É isso que preconizam as recomendações europeias e internacionais para a qualidade dos cuidados oncológicos^{2,24-27}.

COMO SE PODE REDUZIR O SOFRIMENTO PSICOLÓGICO ASSOCIADO AO CANCRO E MELHORAR A QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES?

Hoje em dia há um amplo repertório de intervenções psico-oncológicas desenvolvidas e validadas para reduzir as alterações emocionais e as necessidades psicossociais associadas ao cancro e aos seus tratamentos, incluindo sofrimento psicológico, ansiedade, depressão, problemas de adaptação e de qualidade de vida, entre outros. As intervenções mais utilizadas são: a) as intervenções psico-educacionais, de tipo didático, em formato individual ou grupal, que visam ajudar o doente a conhecer e compreender o processo da doença, dar-lhe recursos sobre como lidar com a doença, navegar pelo sistema de saúde e utilizar os recursos disponíveis, contribuindo para reduzir a incerteza e aumentando o bem-estar psicológico^{28,29}; b) a psicoterapia individual, que é dirigida à redução das emoções negativas e à melhoria da autoeficácia e autoestima, aumentando o bem-estar emocional e funcional³⁰; c) a terapia cognitivo-comportamental (CBT), que tem como alvo os pensamentos disfuncionais, as emoções e os comportamentos que contribuem para os sintomas, é muito eficaz na redução da depressão e ansiedade³¹, e inclui o treino de relaxamento³², e d) as intervenções de terapia grupal beneficiam do apoio dos pares na redução do isolamento e da estigmatização social, focam-se na

comunicação, na esperança e significado da vida, e são bastante utilizadas em fase avançada de doença (por exemplo, terapia de grupo de apoio e expressão emocional^{33,34}, terapia cognitivo-existencial³⁵, psicoterapia centrada no significado³⁶). Estas intervenções foram sujeitas a ensaios clínicos aleatorizados, que comprovaram a sua eficácia, e as meta-análises estabeleceram altos níveis de evidência científica (I e II) e indicações específicas para o uso das diversas intervenções^{37,38}, constituindo hoje em dia modelos de prática clínica baseada na evidência em psico-oncologia. Mais recentemente, algumas intervenções psico-oncológicas sujeitas a ensaios clínicos aleatorizados e a um estudo longitudinal com mais de 10 anos têm mostrado evidência significativa do seu benefício adicional em termos de sobrevivência³⁹.

A par do evidente benefício das intervenções psico-oncológicas elas têm também provado o seu custo-efetividade^{40,41}. No entanto, embora atualmente haja um claro reconhecimento da importância dos serviços de psico-oncologia para o doente e sua família, integrados no tratamento oncológico dos doentes, tal como expresso nas recomendações do Guia Europeu para a Qualidade dos Planos Oncológicos Nacionais²⁶, a verdade é que muitos países europeus não têm ainda orçamento para este tipo de cuidados, levando a que a sua oferta seja ainda muito irregular e desigual para os seus cidadãos⁴², algo que teremos de continuar a melhorar.

Em resumo, as intervenções psico-oncológicas provaram o seu valor científico e utilidade na prevenção e redução da morbilidade psicológica associada ao cancro, facilitando a adaptação dos doentes à sua doença e tratamentos e otimizando os seus resultados clínicos e qualidade de vida, contribuindo para uma reabilitação psicossocial do doente oncológico, reduzindo não só o impacto pessoal mas também o social e económico. Por este motivo, a integração dos cuidados psicossociais nos cuidados oncológicos de rotina faz parte das recomendações europeias e internacionais de qualidade dos serviços de oncologia²⁷, e em particular dos requisitos de acreditação das Unidades de Mama⁴³.

QUAL A IMPORTÂNCIA DO ENFERMEIRO NA EQUIPA MULTIDISCIPLINAR DE UMA UNIDADE DE MAMA?

Em países como Inglaterra, Estados Unidos da América (EUA) ou Austrália, ao contrário do que acontece em Portugal e em outros países europeus, existem *breast care nurses*, enfermeiros dedicados e especializados no cuidado a doentes com CM. Esta realidade levou o grupo de CM do Parlamento Europeu e a *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA) a constatarem a necessidade de serem criadas recomendações para o curriculum de pós-graduação de enfermeiros dedicados ao CM na Europa. Assim, a *The European Oncology Nursing Society* (EONS) construiu o curriculum, definiu o papel e os diferentes níveis de especialização dos enfermeiros e considera que o treino de enfermeiros de CM deve ser obrigatório nos países europeus⁴⁴.

O *breast care nurse* dedica-se exclusivamente a pessoas afetadas com CM e «é conhecedor da condição física e psicossocial das pessoas com CM, em relação ao diagnóstico, tratamento, *follow-up* e através da trajetória de doença, para avaliar, encaminhar e intervir adequadamente; fornecer educação e informação às pessoas afetadas por CM e aos seus familiares e agir como parte integrante da equipa multidisciplinar, assumindo um papel preponderante na coordenação dos cuidados»⁴⁴. Existe evidência científica de que a intervenção de um *breast care nurse* tem benefício na diminuição dos níveis de *distress*, ansiedade e depressão dos doentes com CM, assim como no aumento do seu bem-estar físico e social⁴⁴, na qualidade de cuidados e, consequentemente, na qualidade de vida dos doentes.

O *breast care nurse*, ou na ausência deste, o enfermeiro especialista em oncologia deve assumir o papel de *patient navigator*, constituindo um elemento facilitador que ajuda o doente a «navegar» através do complexo sistema de saúde, auxiliando no processo de decisão ativa e

informada, fornecendo apoio e informação sobre a doença e a gestão dos tratamentos, aumentando a qualidade dos cuidados prestados⁴⁵.

É IMPORTANTE QUE A CONSULTA DE ENFERMAGEM ESTEJA IMPLEMENTADA NAS UNIDADES DE MAMA?

Para se prestarem cuidados de qualidade a um doente oncológico é fundamental que lhes seja dispensado tempo e atenção⁴⁶. A consulta de enfermagem é definida como uma intervenção que visa a realização de uma avaliação global da situação do doente, a instituição de um plano de enfermagem, com o objetivo de o ajudar a atingir a máxima capacidade de autocuidado⁴⁷. Esta permite ao enfermeiro reunir as condições necessárias para acolher o doente e a família, escutar, avaliar problemas a nível físico, psicossocial e espiritual e implementar um plano de cuidados personalizados, priorizando os problemas que o doente considera mais importantes, para que sejam efetuadas tentativas de resolução dos mesmos^{48,49}.

Algumas pessoas têm questões a nível de sexualidade⁵⁰, fertilidade⁵¹, espiritualidade⁵² ou outras, e podem sentir-se constrangidas em abordá-las. O enfermeiro precisa de ter competências comunicacionais que lhe permita discutir estes temas e ir ao encontro das verdadeiras necessidades do doente e da família, adequando e personalizando o aconselhamento.

A consulta de enfermagem é também um momento privilegiado para discutir com o doente os tratamentos propostos, capacitando-o para o autocuidado e promovendo a adesão à terapêutica⁵³.

O ENFERMEIRO EXERCE UM PAPEL TRANSVERSAL DESDE O DIAGNÓSTICO ATÉ AO FINAL DE VIDA?

Sim, o CM tem um profundo impacto na vida dos doentes e das suas famílias⁵⁴ e o enfermeiro está presente ao longo de todo o processo de

doença, ajudando na adaptação à doença, fornecendo informação e apoio emocional, controlando sintomas, cuidando desde o diagnóstico até ao final de vida.

O alvo de cuidados é não só o doente, mas também a sua família. Esta constitui a principal fonte de apoio para o doente⁵⁵, mas também ela necessita de ser cuidada⁵⁶ e deve ser incluída precocemente no plano de cuidados de enfermagem.

Pessoas a quem foi diagnosticado CM devem ser atendidas em Unidades de Mama especializadas, por uma equipa multidisciplinar com conhecimentos e competências adequadas para darem resposta às inquietações e medos associados a esta doença e para dispensarem cuidados e tratamento de qualidade⁵⁷. O *breast care nurse*/enfermeiro especialista em oncologia é parte integrante desta equipa, a sua intervenção inicia-se no momento do diagnóstico e representa uma importante fonte de apoio e de informação para o doente⁵⁸, constituindo um elo de ligação entre o doente e a equipa multidisciplinar. O seu papel é o de acolher o doente e a sua família, centrar os cuidados nos seus problemas e necessidades, mostrar disponibilidade para escutar, informar sobre a doença e os tratamentos e fornecer apoio emocional, apoiando-se numa comunicação eficaz baseada na empatia e escuta ativa, na exploração dos problemas e na validação dos seus sentimentos e emoções.

Os doentes necessitam de ter um elemento de referência dentro da equipa de saúde a quem possam aceder com facilidade, colocarem questões e terem a garantia de que, na presença de novos sintomas, complicações ou toxicidades, é feita uma correta avaliação, aconselhamento ou referenciação para o médico assistente, psicólogo, dietista, assistente social, fisioterapeuta ou outro elemento da equipa multidisciplinar.

QUAL O PAPEL DO ENFERMEIRO DURANTE O TRATAMENTO LOCORREGIONAL NO CANCRO DA MAMA PRECOCE?

A cirurgia é o tratamento de eleição do CM e as intervenções de enfermagem nos períodos

pré e pós-cirúrgico visam promover a adaptação do doente, nivelando as suas expetativas em relação à cirurgia e à recuperação⁵⁹.

Na consulta, o enfermeiro informa o doente e família sobre as recomendações pré-cirúrgicas e os procedimentos peri e pós-operatórios. Ao antecipar o que é exetável que aconteça durante estes períodos, o enfermeiro ajuda o doente a compreender todo o processo e permite que este se prepare para a cirurgia, em internamento ou em ambulatório. Este esclarecimento promove a colocação de dúvidas, incentiva a expressão de preocupações e a partir da exploração dos problemas identificados permite ao enfermeiro construir um plano de intervenção, em parceria com o doente e a sua família. Durante a consulta são abordadas questões como a necessidade de jejum e a interrupção da medicação antiagregante e dá-se resposta a questões práticas, tais como: qual o vestuário mais adequado, o método de administração da anestesia, o tempo previsto de cirurgia, a possibilidade de acordar com drenos, soro ou oxigénio, de sentir dor/desconforto e/ou náusea, quanto tempo depois retomar a ingestão de alimentos, como são prestados os cuidados de higiene, qual a previsão para o primeiro levante, o horário das visitas e a previsão de dias de internamento. É ainda no período pré-operatório que se começa a planear a alta hospitalar, fornecendo orientações para o doente se autocuidar no domicílio, agendando a próxima consulta médica e de enfermagem, ensinando quais os sinais de complicações precoces a que deve estar atento. Esta informação é reforçada com a entrega de recomendações pré e pós-cirúrgicas escritas.

Após a alta, o enfermeiro dá continuidade às intervenções realizadas em internamento, avalia a ferida cirúrgica, despista sinais de complicações (infecção, hematoma, deiscência da sutura, seroma, linfedema) e avalia o impacto que a cirurgia teve no bem-estar e autoimagem do doente. O pós-operatório é também o momento para o enfermeiro abordar os tratamentos futuros, dando espaço para o doente questionar, falar das suas expetativas, receios e esperanças.

A radioterapia complementa a cirurgia conservadora e nalguns casos a mastectomia, e também não é isenta de toxicidades precoces e tardias, como a radiodermite⁶⁰, a fadiga⁶¹, a toxicidade cardíaca e pulmonar. O doente é avaliado e cuidado pelo enfermeiro antes⁶¹, durante e após o período de radioterapia⁶¹, sendo esclarecido sobre o procedimento e os cuidados a ter. É fundamental que sejam abordados assuntos como a higiene da pele, a hidratação adequada, a proteção solar, a cessação tabágica, e as estratégias mais indicadas para controlar a fadiga⁶².

Como em qualquer fase do processo de doença, o fornecimento de informação e o apoio emocional são essenciais para ajudar o doente a encontrar o seu equilíbrio e bem-estar.

COMO É QUE O ENFERMEIRO APOIA O DOENTE E FAMÍLIA DURANTE O TRATAMENTO SISTÊMICO NO CANCRO DA MAMA PRECOCE?

Após o choque do diagnóstico, o doente tem pela frente o desafio do tratamento sistémico, em adjuvante ou neoadjuvante, com quimioterapia e/ou hormonoterapia. Em qualquer dos casos, o doente necessita de informação que o ajude na tomada de decisão esclarecida⁶³ e promotora da adesão ao tratamento.

A quimioterapia é o tratamento mais assustador para o doente com CM que frequentemente o relaciona com doenças mais agressivas e de pior prognóstico e que está associada a sofrimento físico e emocional. Os esquemas de quimioterapia, no tratamento do CM precoce, incluem habitualmente um esquema sequencial de antraciclina e taxanos. Enquanto as primeiras são conhecidas pelo seu elevado potencial emetizante quando associadas à ciclofosfamida⁶⁴, os segundos têm como efeitos secundários esperados a neuropatia periférica⁶⁵, as dores osteoarticulares, as mialgias e a onicólise. Efeitos secundários comuns aos dois esquemas são o risco de neutropenia febril⁶⁶,

a possibilidade ocorrência de alopecia, mucosite, ou fadiga.

Na consulta de enfermagem, o enfermeiro informa sobre o esquema terapêutico proposto, discute com o doente os cuidados a ter relativamente à alimentação, hidratação, higiene, anti-conceção, gestão dos efeitos secundários e à toma de medicação no domicílio. A utilização de um plano educacional estruturado tem um efeito positivo no controlo de sintomas associados à quimioterapia⁶⁷, aumenta as atividades de autocuidado e reduz a ansiedade dos doentes⁶⁸.

Relativamente ao tratamento hormonal, a principal questão que se coloca é a adesão ao tratamento, visto tratar-se de uma terapêutica mantida durante vários anos e com efeitos secundários que podem condicionar o bem-estar e a qualidade de vida dos doentes, tais como afrontamentos, alteração da função sexual⁶⁹, alterações do sono e/ou do humor, artralgias e fadiga. O fornecimento de informação sobre o mecanismo de ação e os potenciais efeitos secundários promovem a autonomia e previnem a rutura na adesão ao tratamento⁷⁰.

O momento de realização da consulta de enfermagem de preparação para tratamento não deve ser rígido, pois enquanto alguns doentes estão recetivos a esta, após a consulta médica, em que é discutido o plano de tratamento, outros precisam de mais tempo para gerir a informação que receberam. O enfermeiro tem um papel crucial no fornecimento de informação sobre o tratamento, no aconselhamento de estratégias para lidar com os efeitos secundários e na promoção do bem-estar físico, emocional e social.

Após a fase de tratamentos adjuvantes, o doente com CM precoce entra num período de *follow-up* e, ao contrário do que seria expectável, a diminuição do contacto com a equipa de saúde, o maior espaçamento nas consultas e nos exames podem ser causadores de *distress* nos primeiros meses após término dos tratamentos⁷¹. A incerteza no futuro e o medo da recidiva⁷² podem ser avassaladores e é necessário que continuem a ter um elemento de referência dentro da equipa a quem possam recorrer.

QUAL É O PAPEL DO ENFERMEIRO NO APOIO À PESSOA COM DOENÇA AVANÇADA E EM FINAL DE VIDA?

A recidiva é o maior medo dos doentes com cancro e quando esta é confirmada o choque provocado pela má notícia suplanta em muito o impacto do diagnóstico inicial. No caso dos doentes em que a doença recidiva ou que já foi diagnosticada em estágio IV, a intervenção de enfermagem é extremamente complexa e deve ser planeada, avaliada e reavaliada sistematicamente. A suspeita/confirmação de doença metastática pode surgir durante o exame físico, os exames de rotina ou quando o doente refere sintomas persistentes, tais como, dor, sintomas respiratórios, digestivos ou neurológicos.

O CM metastático é incurável mas tratável e pode ser controlado por períodos maiores ou menores de tempo, pois o tratamento paliativo além do controlo sintomático pode atrasar temporariamente a evolução da doença. Estes doentes podem viver por bastante tempo com boa qualidade de vida, contudo podem manifestar tristeza, desesperança e apreensão relativa à doença e existe um subgrupo que apresenta ansiedade ou depressão⁷³. Pela forte possibilidade dos doentes experienciarem sofrimento psicológico ao longo do seu processo de doença, é imprescindível que este seja avaliado desde o momento do diagnóstico e em alturas-chave como a fase de tratamento ativo, aquando da progressão da doença e em fim de vida. O papel do enfermeiro é não só avaliar mas também fornecer suporte emocional e referenciar à psico-oncologia, se o doente concordar, quando o sofrimento psicológico for clinicamente significativo. A articulação com a equipa de cuidados paliativos, numa fase inicial da doença avançada, é também essencial, sendo promotora da continuidade de cuidados e da satisfação dos doentes. Estes visam sobretudo o controlo sintomático e a promoção da qualidade de vida do doente. É fundamental que este saiba que a equipa não o abandonará e que tudo fará para que mantenha o máximo de qualidade de vida durante o tempo que lhe restar.

Promover a comunicação entre o doente e família é essencial, a capacidade de cada elemento da família expressar preocupações e emoções permite que questões fundamentais sejam abordadas, fortalecendo laços entre os elementos da família e permitindo que os diferentes elementos possam apoiar e receber apoio.

Cuidar de um doente com CM avançado implica um esforço multidisciplinar, olhar para a pessoa de forma holística, identificar o que é uma fonte de sofrimento e procurar dar uma resposta integral às suas necessidades físicas, psicossociais e espirituais. O papel do enfermeiro é coordenar os cuidados prestados, estar presente, acompanhar, cuidar, contribuir para o controlo sintomático e apoiar emocionalmente o doente e família em qualquer contexto de cuidados, seja no internamento ou no domicílio, contribuindo para o máximo de qualidade de vida possível e para uma morte digna e tranquila.

BIBLIOGRAFIA

1. Kornblith A. Psychosocial adaptation of cancer survivors. In: Holland, JC, Breitbart W, Jacobsen PB, et al. (Eds.). *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press. 1998;223-41.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting; Adler NE, Page AEK (Eds.). *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. Washington, DC: The National Academies Press. 2008.
3. Grassi L, Travado L. The role of psychosocial oncology in cancer care. In: Coleman, MP, Alexe D, Albright T, McKee M. (Eds.). *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, Ljubljana. 2008;209-29.
4. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology.™ Distress management*. Version 1.2017, 06/16/17. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf
5. Stanton A. Positive Consequences of the experience of cancer: perceptions of growth and meaning. In: J. Holland, W. Breitbart, P. Jacobsen, M. Lederberg, M. Loscalzo, & R. McCorkle (Eds.). *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press. 2010;547-50.
6. Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden DJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med*. 1997;59(3):280-93.
7. Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2012;30(11):1160-77.
8. Fann JR, Ell K, Sharpe M. Integrating Psychosocial Care into Cancer Services. *J Clin Oncol*. 2012;30:1178-86.
9. Mitchell AJ. Short Screening Tools for Cancer-Related Distress: A Review and Diagnostic Validity Meta-Analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(4):487-94.
10. Gil F, Grassi L, Travado L, Tomamichel M, Gonzalez JR; Southern European Psycho-Oncology Study Group. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among

- southern European cancer patients. *Support Care Cancer*. 2005; 13(8):600-6.
11. Bultz BD, Berman NJ. Branding Distress as the 6th vital sign: policy implications. In: J. Holland, W. Breitbart, P. Jacobsen, M. Lederberg, M. Loscalzo, & R. McCorkle (Eds.). *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press. 2010;663-5.
12. Travado L, Breitbart W, Grassi L, et al. 2015 President's Plenary International Psycho-oncology Society: psychosocial care as a human rights issue — challenges and opportunities. *Psycho-Oncology*. 2017;26:563-569. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pon.4209>
13. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19-28.
14. Grabsch B, Clarke DM, Love A, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: A cross-sectional survey. *Palliat Support Care*. 2006;4(1):47-56.
15. Grassi L, Travado L, Gil F, Sabato S, Rossi E, & The SEPOS Group. Psychosocial morbidity and its correlates in cancer patients of the Mediterranean area: findings from the Southern European Psycho-Oncology Study (SEPOS). *J Affect Disord*. 2004;83(2-3):243-8.
16. Travado L, Ventura C, Martins C. Breast Cancer Patients' Psychosocial Profile — A Study with a Portuguese Population. *Psycho-Oncology*. 2006;15(S2):1023.
17. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet*. 2000;356(9238):1326-7.
18. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance with Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160:2101-7.
19. Walker LG, Heys SD, Walker MB, et al. Psychological factors can predict the response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999; 35(13):1783-8.
20. Watson M, Homewood J, Haviland J, Bliss JM. Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1710-4.
21. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):147-55.
22. Prieto JM, Blanch J, Atala J, et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7):1907-17.
23. Henriksson MM, Isometsä ET, Hietanen PS, Aro HM, Lönnqvist JK. Mental disorders in cancer suicides. *Journal of Affective Disorder*. 1995;36:11-20.
24. Jacobsen PB, Wagner LI. A new quality standard: the integration of psychosocial care into routine cancer care. *J Clin Oncol*. 2012;30(11):1154-9.
25. Holland JC, Watson M, Dunn J. The IPOS new international standard of quality cancer care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology*. 2011;20(7):677-80.
26. EPSCO Council. Council Conclusions on Reducing the Burden of Cancer. In Proceedings at the 2876th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting, Luxembourg, June 10, 2008. Disponível em: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101031.pdf. Acedido em: 30.10.2011.
27. Travado L, & Dalmás M. Psychosocial Oncology Care. (35-39). In European Guide for Quality National Cancer Control Programmes. Tit Albrecht, Jose M. Martin-Moreno, Marjetka Jelenc, Lydia Gorgojo, Meggan Harris (Eds). National Institute of Public Health, Ljubljana, Slovenia, 2015. Disponível em: http://www.cancercontrol.eu/uploads/images/European_Guide_for_Quality_National_Cancer_Control_Programmes_web.pdf.
28. Fawzy FI, Fawzy NW. A short-term, structured, psychoeducational intervention for newly diagnosed cancer patients. In: M. Watson, & D. Kissane (Eds.), *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Oxford, NJ: John Wiley & Sons. 2011;119-35.
29. Dolbeault S, Cayrou S, Brédart A, Viala AL. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study. *Psychooncology*. 2009;18(6):647-56.
30. Lederberg MS, Holland JC. Supportive Psychotherapy in Cancer Care: an essential ingredient of all therapy. In M. Watson, & D. Kissane (Eds.), *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Oxford, NJ: John Wiley & Sons. 2011;3-14.
31. Horne D, Watson M. Cognitive-Behavioral Therapies in Cancer Care. In: M. Watson, & D. Kissane (Eds.), *Handbook of Psychotherapy in Cancer Care*. Oxford, N.J.: John Wiley & Sons. 2011; 15-26.
32. Leon-Pizarro C, Gich I, Barthe E, et al. A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality of life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psychooncology*. 2007;16(11):971-9.
33. Spiegel D, Morrow GR, Classen C, et al. Group psychotherapy for recently diagnosed breast cancer patients: a multicenter feasibility study. *Psychooncology*. 1999;8(6):482-93.
34. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM, et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2007;16(4):277-86.
35. Kissane DW, Bloch S, Smith GC, et al. Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: A randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2003;12(6):532-46.
36. Breitbart W, Rosenfeld B, Gibson C, et al. Meaning-Centered Group Psychotherapy for patients with advanced cancer: a pilot randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2010;19(1):21-8.
37. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(11):1187-96.
38. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, Temel JS, Pirl WF. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1197-205.
39. Stagl JM, Lechner SC, Carver CS, Bouchard LC, Gudenkauf LM, Jutagir DR, Diaz A, Yu Q, Blomberg BB, Ironson G, Glück S, Antoni MH. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov;154(2): 319-28. doi: 10.1007/s10549-015-3626-6. Epub 2015 Oct 30.
40. Carlson LE, Bultz BD. Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: making the case for economic analyses. *Psychooncology*. 2004;13(12):837-49.
41. Arving C, Brandberg Y, Feldman I, Johansson B, Glimelius B. Cost-utility analysis of individual psychosocial support interventions for breast cancer patients in a randomized controlled study. *Psychooncology*. 2014;23(3):251-8.
42. Travado L, Reis JC, Watson M, Borrás J. Psychosocial Oncology Care Resources in Europe: a study under the European Partnership on Action Against Cancer (EPAAC). *Psycho-oncology* 2017; 26(4):523-530. doi: 10.1002/pon.4044. Epub 2015 Dec 21
43. Wilson ARM, Marotti L, Bianchi S, et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer*. 2013;49(17):3579-87.
44. Eichler M, Kadmon I, Claassen S, et al. Training breast care nurses throughout Europe: the EONS postbasic curriculum for breast cancer nursing. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1257-62.
45. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 2014;489-502.
46. Clayton MF, Dudley WN. Patient-centered communication during oncology follow-up visits for breast cancer survivors: content and temporal structure. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(2):68-79.
47. Direção-Geral de Saúde. Glossário de conceitos para produção de estatísticas em saúde. Acedido em 02.01.2015. Disponível em: http://metaweb.ine.pt/sim/conceitos/Detail.aspx?cnc_cod=3562&cnc_ini=25-09-2002

48. Tsiarakas V, Robert G, Maben J, et al. Implementing patient-centred cancer care: using experience-based co-design to improve patient experience in breast and lung cancer services. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2639-47.
49. National Breast Cancer Centre & National Cancer Control Initiative. *Clinical Practice for the Psychosocial Care of Adults with Cancer*. Australia, Camperdown. 2003.
50. Halley MC, May SG, Rendle KA, Frosch DL, Kurian AW. Beyond barriers: fundamental 'disconnects' underlying the treatment of breast cancer patients' sexual health. *Cult Health Sex*. 2014; 16(9):1169-80.
51. Perz J, Ussher J, Gilbert E. Loss, uncertainty, or acceptance: subjective experience of changes to fertility after breast cancer. *Eur J Cancer Care*. 2014;23(4):514-22.
52. Lo C, Zimmermann C, Gagliese L, Li M, Rodin G. Sources of spiritual well-being in advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2011;1(2):149-53.
53. Aranda S, Jefford M, Yates P, et al. Impact of a novel nurse-led prechemotherapy education intervention on patient distress, symptom burden, and treatment-related information and support needs: results from a randomised, controlled trial. *Ann Oncol*. 2012;23(1):222-31.
54. Direção-Geral de Saúde. *Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010 – Orientações programáticas*. Lisboa. 2007.
55. Huang CY, Hsu MC. Social support as a moderator between depressive symptoms and quality of life outcomes of breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs*. 2013; 17(6):767-74.
56. Pinkert C, Holtgräwe M, Remmers H. Needs of relatives of breast cancer patients – The perspectives of families and nurses. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(1):81-7.
57. Perry N, Broeders M, Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. *Ann Oncol*. 2008;19(4):614-22.
58. Kadmon I, Halag H, Dinur I, et al. Perceptions of Israeli women with breast cancer regarding the role of the Breast Care Nurse throughout all stages of treatment: A multi center study. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(1):38-43.
59. Remmers H, Holtgräwe M, Pinkert C. Stress and nursing care needs of women with breast cancer during primary treatment: a qualitative study. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14(1):11-6.
60. Halkett G, O'Connor M, Aranda S, et al. Protocol for the RT Prepare Trial: A Multiple-Baseline Study of Radiation Therapists Delivering Education and Support to Women with Breast Cancer Who Are Referred for Radiotherapy. *BMJ Open*. 2014;4(8):e006116.
61. Sjövall G, Strömbeck A, Löfgren P, Bendahl O, Gunnars B. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer – Information, support and side-effects. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14(2):147-53.
62. Merriman JD, Jansen C, Koetters T, et al. Predictors of the trajectories of self-reported attentional fatigue in women with breast cancer undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(4):423-32.
63. Harder H, Ballinger R, Langridge C, Ring A, Fallowfield LJ. Adjuvant chemotherapy in elderly women with breast cancer: patients' perspectives on information giving and decision making. *Psychooncology*. 2013;22(12):2729-35.
64. Meattini I, Francolini G, Scotti V, et al. Aprepitant as prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in anthracyclines and cyclophosphamide-based regimen for adjuvant breast cancer. *Med Oncol*. 2015;32(3):80.
65. Shimoizuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3355-64.
66. Gilbar P, Sorour N, McPherson I. Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:619-20.
67. Mollaoglu M, Erdogan G. Effect on symptom control of structured information given to patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(1):78-84.
68. Williams SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res*. 2005;18(3):138-47.
69. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause*. 2013;20(2):162-8.
70. Heisig SR, Shedden-Mora MC, von Blanckenburg P, et al. Informing women with breast cancer about endocrine therapy: effects on knowledge and adherence. *Psychooncology*. 2015; 24(2): 130-7.
71. Lester J, Crosthwaite K, Stout R, et al. Women with breast cancer: self-reported distress in early survivorship. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(1):E17-23.
72. Dunn LB, Langford DJ, Paul SM, et al. Trajectories of fear of recurrence in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):2033-43.
73. Meisel JL, Domchek SM, Vonderheide RH, et al. Quality of Life in Long-Term Survivors of Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(2):119-26.

