



Sociedade Brasileira de
Mastologia
REGIONAL PIAUÍ

CÂNCER DE MAMA

CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA - REGIONAL PIAUÍ - 2017



CÂNCER DE MAMA

CONSENSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA -REGIONAL PIAUÍ- 2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Reitor: José Arimatéia Dantas Lopes

Vice-Reitora: Nadir do Nascimento Nogueira

Superintendente de Comunicação Social:

Jacqueline Lima Dourado

CONSELHO EDITORIAL

Ricardo Alaggio Ribeiro (presidente)

Acácio Salvador Veras e Silva

Antonio Fonseca dos Santos Neto

Cláudia Simone de Oliveira Andrade

Solimar Oliveira Lima

Teresinha de Jesus Mesquita Queiroz

Viriato Campelo

Editora da Universidade Federal do Piauí - EDUFPI

Campus Universitário Ministro Petrônio Portella

CEP: 64049-550 - Bairro Ininga - Teresina - PI - Brasil

Todos os direitos reservados

Equipe Técnica:

Diagramação e capa: Daguia Castro

Sistema de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

FICHA CATALOGRÁFICA

Vieira, Sabas Carlos.

Câncer de mama : Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí - 2017 / Sabas Carlos Vieira. – Teresina: EDUFPI, 2017.

328 p.

ISBN 978-85-509-0254-8

1. Câncer de Mama. 2. Saúde - Brasil. I. Título.

EDITORES

SABAS CARLOS VIEIRA
CRISTIANE AMARAL DO REIS
DANILO DA FONSECA REIS SILVA
RAIMUNDO GERÔNIMO S. JÚNIOR
RODRIGO JOSÉ DE VASCONCELOS VALENÇA
JAILSON RODRIGUES MENDES

PARTICIPANTES

- **ALINE REIS FERRO BRAGA**

Graduação em medicina da UFPI

Residência em patologia pela USP de Ribeirão Preto-SP

Patologista Laboratório do Medimagem e do Hospital Universitário da UFPI

- **ANA LÚCIA NASCIMENTO ARAÚJO**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em cirurgia geral pela UFPI

Residência em cirurgia plástica pelo Hospital do Servidor Municipal de São Paulo

Especialista em cirurgia plástica em CFM

Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica

Cirurgiã plástica da clínica Oncocentro

- **ANDRÉ LUIZ PINHO SOBRAL**

Graduação em medicina na UFPI

Residência em clínica médica no Hospital das Clínicas da USP

Residência em oncologia clínica no Hospital das Clínicas da USP

Oncologista clínico da Oncobem(Teresina/PI)

- **ANTONIO FORTES DE PÁDUA FILHO**

Residência em cirurgia oncológica no INCA

Mastologista pela SBM/PI

Títulos de Especialista em mastologia pela SBM(TEMA)

Mastologista do Hospital São Marcos

Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC)

- **ANTONIO EVANDRO DE ARAÚJO JÚNIOR**

Graduação em Medicina na UFPI

Residência em oncologia clínica pelo INCA

Membro titular da SBCO

Membro titular da ASCO

CARLA VALÉRIA SANTOS SENA

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em clínica médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal

Residência em oncologia clínica pelo INCA

Oncologista clínica do HU-UFPI

• **CLÁUDIO HENRIQUE LIMA ROCHA**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em clínica médica e oncologia clínica pela USP

Oncologista clínico da Oncoclínica e Oncomédica(Teresina/PI)

Médico assistente do Hospital Universitário da UFPI

• **CRISTIANE AMARAL DO REIS**

Graduação em medicina pela UFRJ

Residência em clínica médica pela UFRJ

Residência em Oncologia clínica pelo INCA

Oncologista do HU da UFPI

Oncologista clínico da Oncocenter(Teresina/PI)

Especialista em Oncogenética pelo Hospital Albert Einstein

• **DANILO DA FONSECA REIS SILVA**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em Clínica Médica e Oncologia pela USP

Oncologista clínico da Oncoclínica e Oncomédica(Teresina/PI)

• **EDMAR DUARTE VAL**

Graduação em medicina pela UFC

Residência em cirurgia oncológica no Hospital Mário Kroeff-RJ

Cirurgião oncológico do Hospital São Marcos

• **ELISA ROSA DE CARVALHO GONÇALVES NUNES GALVÃO**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em Ginecologia e Obstetrícia na UFPI

Especialista em mastologia pela SBM(TEMA)

Título de especialista em ginecologia e obstetrícia(TEGO)

Mestrado em ciências da saúde pela UFPI

Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia

Doutorado em biotecnologia pela rede RENOBRIO NORDESTE- UFPI

Mastologista do Hospital São Marcos

• **GINA ZORINA RIBEIRO DE SOUSA**

Graduação em medicina pela UFPI

Especialização/Residência em cirurgia geral oncológica no Hospital Mário Kroeff/RJ

Especialização em Ginecologia pela Santa Casa de Misericórdia/RJ

Especialista em mastologista pela SBM(TEMA)

• **HERBERT MENESES DOS SANTOS JÚNIOR**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em cirurgia geral pela UFPI

Residência em cirurgia oncológica pelo ICC-CE

Cirurgião Oncológico do Hospital São Marcos

• **JAILSON RODRIGUES MENDES**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em radioterapia pelo INCA

Titular da Sociedade Brasileira de Radioterapia

Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Radioterapia

Radioterapeuta da clínica Oncocenter(Teresina)

• **JOSÉ ANDRADE MELO**

Residência em radioterapia pelo INCA

Radioterapeuta da clínica Oncocenter(Teresina)

• **JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA GOMES**

Mastologista

Título de especialista pela SBM(TEMA)

Mastologista do Hospital São Marcos(Teresina)

• **JOYCE CRAVEIRO MELO**

Residência em radioterapia pelo INCA

Radioterapeuta da clínica Oncocenter

• **KAMILA BEZERRA FERNANDES**

Graduação pela Universidade Federal de Campina Grande(UFCG)

Residência médica em ginecologia e obstetrícia no Hospital Barão de

Lucena –Recife

Residência médica em mastologia no Hospital Barão de Lucena – Recife
Mestranda em saúde materno-infantil no IMIP- Recife -PE

• **LÍVIO PORTELA CARDOSO COELHO**

Graduação em medicina pela UFPE

Residência em cirurgia geral UFPE

Residência em mastologia pela Liga Norte Riograndense Contra o Câncer

Título de Especialista em Mastologia pela SBM(TEMA)

Mestrado pela UFPI

Mastologista do Polo Vida(Teresina/PI) e Medcenter(Picos/PI)

• **LUIZ AYRTON SANTOS JÚNIOR**

Mestre e doutor em cirurgia

Professor adjunto da UFPI e UESPI

Mastologista do Instituto de Mama do Piauí

Vice presidente da Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas
pela Saúde da Mama(FEMAMA)

• **MARCELO MOREIRA ARÊA LEÃO**

Graduação em medicina pela FESP-PE

Residência em ginecologia e obstetrícia pela UFPI

Ginecologista/Mastologista do Hospital São Marcos- Teresina-PI

• **MARCOS ANTÔNIO VERAS DE NEGREIROS**

Graduação em medicina na UFPI

Especialização em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital de Saúde Santa
Marcelina-SP

Aperfeiçoamento em Oncoginecologia no IBCC

Aperfeiçoamento em mastologia no IBCC

• **MAYRA MOREIRA ALMEIDA**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em ginecologia e obstetrícia pela UFPI

Residência em mastologia pela Escola Superior de Ciências em Saúde-DF

Mestrado em Ciências da Saúde pela UFPI

Especialista em ginecologia(TEGO)

Professora do curso de medicina da UESPI

• **MARIA ADÉLIA MEDEIROS MELO**

Graduação em medicina pela UNINOVAFAPI

Residência em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Escola Assis Chateaubriand

Residência em mastologia pelo Hospital São Marcos(Teresina)

• **MAURÍCIO NOGUEIRA BARROS**

Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia

Residência em oncologia ginecológica

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO(TEGO)

Mestrado em Ciências da Saúde pela UFPI

Membro associado da SBM

• **MICHELINA FERREIRA BARROSO DE MOURA**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência em ginecologia e obstetrícia pelo Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros-SP

Especialização em mastologia pela Faculdade de Medicina do ABC

Imagenologia Mamária pelo IGM- Beneficência Portuguesa -SP

Título de especialista em mastologia pela SBM(TEMA)

Mestrado em ciências da saúde pela UFPI

• **RAFAEL DE DEUS MOURA**

Graduação em medicina pela UFPI

Residência Médica em patologia pelo Hospital das Clínicas da USP

Doutorado em patologista pela USP

Título de especialista em patologia

• **RAFAELA PEREIRA DA COSTA**

Graduada em medicina pela Faculdade de Medicina ITPAC- Araguaína-TO

Residência em clínica médica pela Escola Superior da Saúde do DF no Hospital Regional do Gama

Residência em Oncologia Clínica no Hospital São Rafael(Salvador-BA)

• **RAIMUNDO GERÔNIMO S JÚNIOR**

Graduação em Medicina pela UFPI

Residência Médica em Anatomia Patológica na UNESP de Botucatu- SP

Patologista do Laboratório LAPAC(Teresina)

Mestre em ciências da Saúde pela UFPI
Título de Especialista em Anatomia Patológica pela SBP.

• **RICARDO KEYSON PAIVA DE MORAIS**

Graduação em medicina pela UFPI
Residência médica em ginecologia e obstetrícia pela UFPI
Residência em mastologia pela UFPI
Especialista em mastologia pela SBM(TEMA)

• **RODRIGO JOSÉ DE VASCONCELOS VALENÇA**

Médico pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Residência em Clínica Médica pela Escola de Saúde Pública do Ceará
Residência em Oncologia Clínica pelo Instituto do Câncer do Ceará
Mestre em Ciências da Saúde pela UFPI
Professor Assistente da UESPI
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
Oncologista Clínico da Oncobem e do HU/UFPI

• **SABAS CARLOS VIEIRA**

Graduação em medicina na UFPI
Residência em cirurgia geral pela UFPI
Residência em cirurgia oncológica no AC Camargo Cancer Center- SP
Mestrado em ciências pela UNICAMP-SP
Doutorado em toco-ginecologia pela UNICAMP-SP
Especialista em mastologia pela SBM(TEMA)
Especialista em ginecologia (TEGO)
Especialista em cancerologia(TECA)
Professor adjunto de oncologia da UFPI

• **SÁVIA RAQUEL COSTA NORMANDO**

Residência em oncologia clínica pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
Mestre em Ciências da Saúde pela FMABC
Oncologista clínica do HU – UFPI e da clínica Oncomédica

• **SUILANE COELHO RIBEIRO OLIVEIRA**

Graduação em medicina pela UFPI
Residência em clinica médica pela USP
Residência em oncologia clínica pelo ICESP-USP

Doutora em oncologia pela USP
Oncologista da clínica Oncocenter e do HU-UFPI
Professora do curso de medicina Universidade Estadual do Piauí(UESP)

• **VANESSA ALEXANDRA GONÇALVES VASCONCELOS CASTELO BRANCO**

Graduação em medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia- Hospital Santa Izabel
Residência em Oncologia Clínica pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia- Hospital Santa Izabel
Oncologista da clínica Oncobem(Teresina)

• **WALBERTO MONTEIRO NEIVA EULÁLIO FILHO**

Estudante de graduação de medicina da UFPI

DIRETORIA DA SBM (2017-2019)

Presidente

Elisa Rosa de Carvalho Gonçalves Nunes Galvão

Vice-presidente

Sabas Carlos Vieira

Primeiro Secretário

Michelina Ferreira Barroso de Moura

Segundo Secretário

Eid Gonçalves Coelho

Primeiro Tesoureiro

José Carlos de Oliveira Gomes

Segundo Tesoureiro

Elisvânia Rodrigues da Silva

APRESENTAÇÃO

O consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional do Piauí é fruto de uma demanda existente no cenário nacional que carecia de um manual que contemplasse as principais condutas na prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de mama. O consenso contou com a participação de mastologistas, oncologistas clínicos, radioterapeutas e patologistas. Os temas foram divididos entre os participantes que elaboraram um texto que foi submetida à aprovação em várias reuniões que ocorreram no ano de 2017. Cada tema foi aprovado após discussão com os envolvidos na elaboração deste consenso. Depois da aprovação dos temas os editores revisaram os textos e procederam às alterações pertinentes. Após esta revisão dos editores todos os participantes receberam o texto completo para revisão final.

ÍNDICE

1. Prevenção primária do câncer de mama.....	21
2. Rastreamento do câncer de mama na população geral.....	25
3. Rastreamento em pacientes de alto risco	31
4. Câncer de mama e testes genéticos.....	39
5. Quimioprevenção para câncer de mama.....	51
6. Patologia do câncer de mama (HE e Imunoistoquímica).....	55
7. Avaliação de linfonodos sentinela no câncer de mama.....	63
8. Assinaturas genéticas.....	69
9. Estadiamento do câncer de mama.....	77
10. Preservação da fertilidade	83
11. Carcinoma lobular <i>in situ</i>	85
12. Carcinoma ductal <i>in situ</i>	87
13. Tratamento cirúrgico do câncer de mama (tratamento conservador , mastectomia simples, mastectomia radical modificada , mastectomia com preservação da pele / CAP)	91
14. Estadiamento axilar.....	99
15. Carcinoma inflamatório.....	113
16. Câncer de mama em homem.....	119
17. Tumor phyloides maligno.....	123
18. Doença de Paget.....	131
19. Carcinoma oculto de mama	135
20. Sarcomas de mama.....	137
21. Seguimento após tratamento do câncer de mama	141
22. Cirurgia do tumor primário em pacientes com metástase na apresentação inicial.....	143
23. Mastectomia redutora de risco em pacientes mutadas.....	147
24. Mastectomia contra-lateral profilática	151
25. Salpinhofoorectomia redutora de risco.....	153
26. Cirurgia para metástase cerebral.....	157

27. Cirurgia para metástase hepática.....	159
28. Cirurgia para metástase pulmonar	161
29. Cirurgia para metástase óssea.....	167
30. Tratamento da recidiva local após mastectomia.....	171
31. Câncer de mama na gravidez.....	175
32. Quimioterapia neoadjuvante para tumores luminais.....	179
33. Quimioterapia neoadjuvante para tumores triplos negativos..	185
34. Quimioterapia neoadjuvante para tumores HER-2 positivo....	197
35. Quimioterapia neoadjuvante para tipos especiais.....	199
36. Quimioterapia adjuvante para tumores luminais.....	211
37. Quimioterapia adjuvantes para triplos negativos.....	217
38. Quimioterapia adjuvante para HER-2 positivo	227
39. Quimioterapia adjuvante para tipos especiais de câncer de mama.	231
40. Hormonioterapia neoadjuvante.....	247
41. Hormonioterapia adjuvante.....	253
42. Bifosfonatos no câncer de mama.....	265
43. Vitamina D e câncer de mama.....	267
44. Radioterapia pós-mastectomia	269
45. Radioterapia pós tratamento conservador.....	281
46. Reconstrução mamária.....	291
47. Manejo dos sintomas da menopausa em pacientes com câncer de mama.....	297
48. Antibioticoprofilaxia na cirurgia do câncer de mama	301
49. Tromboprofilaxia em cirurgia de câncer de mama.....	305
50. Exames pré-operatório	309
51. Orientações após término do tratamento do câncer de mama (mudança de estilo vida/alimentação , etc).....	315
52. Choosing wisely.....	325

NOMEMCLATURA DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS

Nível 1: baseado em alto nível de evidência, existe consenso uniforme de que a intervenção é apropriada

Nível 2a: baseado em baixo nível de evidência, existe consenso uniforme de que a intervenção é apropriada

Nível 2b: baseado em baixo nível de evidência, existe consenso de que a intervenção é apropriada

Nível 3: baseado em qualquer nível de evidência, existe uma discordância maior se a intervenção é apropriada

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

A prevenção consiste em modificar os fatores de risco ambientais e de estilo de vida que promovem o câncer, reduzindo a mortalidade. Estima-se que cerca de 50% dos cânceres são evitáveis. Os dados epidemiológicos coletados nos últimos 50 anos nos mostram a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e o surgimento do câncer. ¹

Recentes avanços em biologia molecular aumentaram o nosso entendimento do processo da carcinogênese e sua interrelação com fatores ambientais e genéticos. A prevenção é a principal arma de que dispomos para interferir neste complexo fenômeno da carcinogênese e impedirmos o aparecimento do tumor. Cerca de metade dos tumores de mama podem ser explicados por fatores de risco conhecidos, como menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e doenças proliferativas da mama. História familiar positiva corresponde aos 10% adicionais a esses casos. ²

Os fatores de risco melhor estabelecidos até hoje são idade, gênero feminino e cor da pele branca. A incidência de câncer de mama aumenta conforme a idade avança, especialmente acima dos 50 anos. É 100 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Apesar de ser o tumor mais comum em todas as etnias, os dados americanos sugerem uma frequência maior em mulheres brancas. ³

Obesidade, definida como $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, é associada a maior morbimortalidade em pacientes com câncer de mama. Na pós-menopausa, o excesso de peso é considerado fator de risco para o desenvolvimento da doença e isso pode ser explicado pelos níveis estrogênicos elevados resultantes da conversão periférica no tecido adiposo; a hiperinsulinemia também parece ter contribuição nos mecanismos

de carcinogênese. Entretanto, na pré-menopausa, o excesso de peso confere um risco menor na incidência de câncer de mama e a explicação para esse fato permanece incerta. Vale lembrar que o excesso de peso aumenta o risco de vários tipos de câncer, como: do endométrio, da vesícula biliar, rim, fígado, cólon, colo uterino, tireoide, ovário e a leucemia. Além do câncer, a obesidade e aumento da gordura central estão associadas ao aumento da incidência de doenças como diabetes mellitus, hipertensão, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, apnéia do sono e muitas outras^{4,5}.

As situações em que há aumento da exposição a estrógenos também são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento da doença (particularmente em tumores de mama com receptor hormonal positivo), são elas: menarca precoce, menopausa tardia, idade mais avançada da primeira gestação, nuliparidade⁶.

Consumo de álcool e tabagismo aumentam o risco de câncer de mama. O tabaco e seus derivados matam milhões de indivíduos a cada ano. A fumaça do cigarro contém mais de 4720 substâncias tóxicas, como: monóxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído, acetaldeído, acroleína, além de 43 substâncias cancerígenas, sendo as principais: arsênio, níquel, benzopireno, cádmio, chumbo, resíduos de agrotóxicos e substâncias radioativas. O controle do tabagismo representa a maior forma de prevenção primária do câncer em geral. O uso do tabaco é responsável por 90% de todas as mortes por câncer de pulmão e por 30% de todas as mortes por câncer em geral. O cigarro aumenta o risco do desenvolvimento de câncer de pulmão, leucemia, neoplasia de cabeça e pescoço, esôfago, pâncreas, estômago, colo uterino, rim, fígado e bexiga.⁷

A prática regular de atividade física e a amamentação são fatores de proteção para o câncer de mama. A ingestão de frutas e verduras, peixe e azeite de oliva pode resultar em menor risco de câncer. A influência da gordura na dieta e o consumo de carne vermelha ainda

não estão claras. Recomenda-se a ingestão de cinco ou mais porções de vegetais (legumes e frutas) diferentes por dia, dar preferência a alimentos não processados, alimentos ricos em ômega 3 (peixes e castanhas). Evitar alimentos com alto índice glicêmico e limitar o uso de açúcar são medidas fundamentais para evitar a obesidade, diabetes e a incidência de câncer^{8,9}.

Referências bibliográficas:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010, American Cancer Society, Inc, Atlanta.
4. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:741.
5. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
6. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:606.
7. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC

Study. *Am J Epidemiol* 2015; 182:917.

8. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2016; 52:138.
9. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1294.

RASTREAMENTO POPULAÇÃO GERAL

O câncer de mama representa a neoplasia maligna mais frequente que acomete as mulheres (excetuando-se o câncer de pele não melanoma) em todo o mundo. No Brasil representa também o principal tipo de câncer na população feminina sendo esperado 57.960 casos novos em 2017¹.

Para a população em geral, o risco de ter câncer de mama ao longo da vida em nosso país é da ordem de 8%, ou seja, uma em cada doze mulheres desenvolverá câncer de mama ao longo da vida e este risco é tido como o risco basal da população do sexo feminino. Para esta população, a recomendação da Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, bem como da Sociedade Brasileira de Radiologia é de que se inicie o rastreamento através da realização de mamografia a partir dos 40 anos de idade e com frequência anual na tentativa de se fazer o diagnóstico precoce do câncer de mama e com isso possibilitar tratamento mais efetivo e menos mórbido e com impacto na redução de mortalidade^{3,4}.

Novas evidências sugerem que, do ponto de vista de custo de efetividade, onde os governos necessitam gerenciar os recursos da saúde para atender e rastrear um maior número de mulheres e inclusive com ampliação da cobertura populacional, a idade de início da realização da mamografia poderia ser aos 50 anos de idade, com frequência a cada dois anos e com término aos 69 anos conforme preconizado pelo INCA/Ministério da Saúde, mas que ainda não está bem estabelecida em nosso meio nos moldes como o governo propõe⁵⁻⁷.

É importante salientar que a mamografia apresenta falsos positivos e falsos negativos, uma falha inerente ao método, mas é o melhor método de rastreamento disponível no momento.

Outro assunto muito discutido é o excesso de diagnóstico, difícil de quantificar quanto seria este número.

Ultrassonografia

A ultrassonografia da mama não é utilizada com a intenção de rastreamento⁵ (diagnóstico precoce), mas pode ser necessária para avaliação de mamas densas ou na definição da natureza cística ou sólida de nódulos palpáveis⁸.

Ressonância magnética de mamas

A ressonância magnética das mamas não está indicada para a população geral^{5,9}.

Além dos métodos imagiológicos, temos as recomendações clínicas caracterizadas por:

- Exame clínico das mamas – deve ser efetuado por profissional qualificado e com frequência anual a partir dos 35 anos de idade.
- Medidas de autoconhecimento das mamas – deve ser realizado pela paciente frequentemente e consiste nas medidas de palpação das mamas para familiarização dos aspectos normais e identificação precoce de eventuais alterações. Auto-exame não altera a mortalidade por câncer de mama.

Dados de revisão sistemática do US Preventive Task Force (2016)

A redução da mortalidade por câncer de mama em pacientes de 39-49 anos (RR= 0.88; CI 95% : 0.73-1.003, 4 mortes evitadas/10.000 mulheres rastreadas em 10 anos); 50 a 59 anos (RR=0.86; CI 95%: 0.68-0.97, 8 mortes evitadas/10.000 mulheres); 60-69 anos

(RR= 0.67; CI 95%: 0.54-0.83 , 21 mortes evitadas/10.000 mulheres; 70-74 anos (RR= 0,80, CI 0,51 - 1,28) 13 mortes evitadas/10.000 mulheres). No entanto não houve diferença na mortalidade geral¹⁰.

Uma redução no diagnóstico de tumores avançados foi observada em pacientes com 50 anos ou mais (RR=0.62; CI 95% : 0.46-0.83). Não houve diminuição de tumores avançados entre as pacientes 39-49 anos¹⁰.

As pacientes rastreadas realizaram mais mastectomias (RR= 1.2; CI 95% : 1.11-1.30) e radioterapia (RR= 1.32; CI 95%: 1.16-1.50) do que as não rastreadas¹⁰.

A taxa cumulativa de falsopositivo em 10 anos no grupo rastreado anualmente foi de 61%. O overdiagnosis foi estimado em 11-22%¹⁰.

RECOMENDAÇÃO

- Mamografia a partir dos 40 anos anualmente até os 75 anos de idade (Nível 1)
- Pacientes acima de 75 anos, individualizar, se a expectativa de vida for menor que 5 anos, não rastrear (Nível 2A)
- Pacientes com doenças graves de prognóstico reservado não rastrear (Nível 2A)
- Esclarecer as mulheres sobre os riscos e benefícios do rastreamento mamográfico.

Referências Bibliográficas

- 1 - Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
- 2 – BreastCancerPrevention: NationalCancerInstitute. October 7, 2016. https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq#link/_712;
- 3 –Cartilha da Sociedade Brasileira de Mastologia. Saiba tudo sobre o câncer de mama. Sociedade Brasileira de Mastologia, 2016. http://www.sbmastologia.com.br/index.php?option=com_flippingbook&view=book&id=12:saiba-tudo-sobre-o-cancer-de-mama&catid=3:cartilhas&Itemid=960
- 4 - URBAN, Linei Augusta BroliniDellê et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. Radiol Bras. 2012;45(6),334-339.
- 5 - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALEN-CAR GOMES DA SILVA. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_de-teccao_precoce_final.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2016.
- 6 - Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for Breast-Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Health care Research and Quality (US); 2009 Nov. (Evidence Syntheses, No. 74.) Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/>

7 - BreastCancer: Screening. Final RecommendationStatement. December 30, 2013. US Preventive ServicesTask Force. Availablefrom: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/breast-cancer-screening>

8 - Throckmorton AD, Rhodes DJ, Hughes KS, Degnim AC, Dickson-Witmer D. DenseBreasts: What Do Our-PatientsNeedto Be ToldandWhy? *Ann SurgOncol.* 2016; 23(10):3119-27.

9 – American Câncer Society: BreastCancerScreening, 2015 - Availablefrom: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-acs-recs>

10 - Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. Report No.: 14-05201-EF-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26889531>

RASTREAMENTO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DE ALTO RISCO

As pacientes que apresentam um risco aumentado para o surgimento do câncer de mama devem receber uma abordagem diferente para o diagnóstico precoce quando comparadas à população geral. É importante que este subgrupo seja identificado para que esta abordagem diferenciada possa ser oferecida.

As seguintes condições estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e devem receber uma atenção diferenciada para o diagnóstico precoce :

1. História prévia de câncer de mama.
2. Pacientes com risco de Gail maior ou igual a 1.7% de desenvolver câncer de mama em 5 anos (a partir dos 35 anos de idade).
3. Mulheres com risco maior que 20% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (“lifetime risk”) com antecedentes de carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ou hiperplasia ductal atípica (HDA) ou hiperplasia lobular atípica (HLA).
4. Mulheres com risco maior que 20% ao longo da vida (“lifetime risk”) baseado em modelos que utilizam variáveis da história familiar (modelos de CLAUD, BOADICEA, BRCA-PRO, Tyrer-Cuzik).
5. Mulheres que receberam previamente irradiação em manto no tórax com menos de 30 anos de idade.
6. Pacientes com mutação conhecida que aumentam risco de câncer de mama ou com história familiar sugestiva. (Estas pacientes devem ser encaminhadas à geneticista para aconselhamento genético, se este profissional estiver disponível).

RASTREAMENTO RECOMENDÁVEL DE ACORDO COM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA

• História prévia de câncer de mama

- exame físico a cada seis meses nos primeiros dois anos e depois anualmente
- mamografia (MM) anual ou seis meses após o término do tratamento conservador (unilateral na mama operada)
- ultrassonografia das mamas(US) deve ser utilizado se a mamografia for classe BIRADS O
- ressonância magnética das mamas (RMM) na suspeita de recidiva após tratamento conservador ou esclarecer dúvidas após MM ou US
- o papel da MM na mama reconstruída após mastectomia não está definido. O consenso recomenda realizar uma mamografia inicial após reconstrução para avaliar parênquima residual e, se não houver parênquima residual visualizado na mamografia, não realizar mamografias posteriores na mama reconstruída, exceto se sugerem sinais ou sintomas de recidiva da doença. (Nível 2A)

Pacientes com risco de Gail maior ou igual a 1.7% de desenvolver câncer de mama em 5 anos (a partir dos 35 anos de idade):

- exame clínico a cada 6-12 meses (iniciar na idade em que o risco de Gail seja maior ou igual a 1.7%)
- mamografia anual

Obs: Considerar a quimioprevenção (tamoxifeno 20mg/dia por cinco anos na pré-menopausa ou raloxifeno 60mg/dia /Inibi-

dor da aromatase por cinco anos na pós-menopausa. Discutir com a paciente riscos e benefícios da quimioprofilaxia. Não há evidências que a quimioterapia diminua mortalidade por câncer de mama.(Nível 1)

Mulheres com risco maior que 20% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (“lifetime risk”) com antecedentes de carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ou hiperplasia ductal atípica (HDA) ou hiperplasia lobular atípica (HLA):

- exame clínico a cada 6-12 meses após o diagnóstico de CLIS, HDA ou HLA.
- MM anual, iniciar após o diagnóstico(não iniciar antes dos 30 anos de idade)
- se disponível considerar RMM(não antes dos 25 anos de idade)

Obs: Considerar a quimioprofilaxia (tamoxifeno 20mg/dia por cinco anos na pré-menopausa ou raloxifeno 60mg/dia /Inibidor na aromatase por cinco anos na pós-menopausa. Discutir com a paciente os riscos e benefícios da quimioprofilaxia.

Mulheres com risco maior que 20% ao longo da vida (“lifetime risk”) baseado em modelos que utilizam variáveis da história familiar (modelos de CLAUS, BOADICEA, BRCAPRO, Tyrer-Cuzik):

- exame físico a cada 6-12 meses.
- se disponível geneticista, encaminhar para aconselhamento genético.
- MM anual, iniciar 10 anos antes da idade da paciente mais jovem que teve câncer na família (não antes dos 30 anos de idade).

- RMM anual, iniciar 10 anos antes da idade da paciente mais jovem que teve câncer na família(não antes dos 25 anos de idade).

Obs: Considerar quimioprevenção (tamoxifeno 20mg/dia por cinco anos na pré-menopausa ou raloxifeno 60mg/dia /Inibidor da aromatase por cinco anos na pós-menopausa. Discutir com a paciente os riscos e benefícios da quimioprevenção

Mulheres que receberam previamente irradiação em manto no tórax com menos de 30 anos de idade:

- idade atual menos de 25 anos: exame físico anual(iniciar 8-10 anos após a irradiação); autoexame(como autoconhecimento e orientar para reportar alterações ao médico).

- idade atual maior ou igual a 25 anos : exame clínico a cada 6-12 meses(iniciar 8-10 anos após a irradiação); MM anual(não antes dos 30 anos, iniciar 8-10 anos após a irradiação); RMM anual(não antes dos 25 anos, iniciar 8-10 anos após a radioterapia).

Obs: RMM deve ser realizada do 7-15º. dia do ciclo menstrual; utilizar bobina dedicada; radiologista experiente.

Radioterapia em manto: consiste em campos estendidos em inclui todas as cadeias linfonodais supradiaphragmática(cervical,mediastinal,axilar e supraclavicular)

Pacientes com mutação conhecida que aumentam risco de câncer de mama ou com história familiar sugestiva. (Estas pacientes devem ser encaminhadas para geneticista para aconselhamento genético, se disponível):

- RMM iniciar aos 25 anos de idade, anualmente.

-MM anual a partir dos 30 anos de idade

Obs: Considerar quimioprofilaxia (tamoxifeno 20mg/dia por cinco anos na pré-menopausa ou raloxifeno 60mg/dia /Inibidor na aromatase por cinco anos na pós-menopausa. Discutir com a paciente riscos e benefícios da quimioprofilaxia.

Discutir com a paciente mastectomia bilateral redutora de risco antes dos 35-40 anos de idade após definição da prole. A redução absoluta na mortalidade varia de 2-7%, dependendo da idade em que foi indicada (Kurian et al). (Nível 2A)

A salpingooforectomia redutora de risco deve ser oferecida aos 40 anos de idade para portadoras de mutação BRCA 1 e aos 45 anos de idade para portadoras de mutação do BRCA2. Durante a cirurgia colher citologia peritoneal e realizar protocolo específico para detecção de tumores oculto pelo patologista. A salpingooforectomia diminui a mortalidade por câncer de mama e ovário. (Nível 2A)

Referências bibliográficas

1. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 2;94(19):1445-57.
2. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2005; 20;143(6):446-57.
3. Lakhani SR. In-situ lobular neoplasia: time for anawakening. *Lancet.* 2003; 11;361(9352):96.

4. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007 ;57(2):75-89.

5. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA.* 1999 ;282(13):1270-80.

6. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS.J. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003 ;95(13):971-80.

7. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. See comment in PubMed Commons below *J Clin Oncol* 2003 ;21(12):2397-406.

8. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469-76.

9. Nemecek CF, Listinsky J, Rim A. How should we screen for breast cancer? Mammography, ultrasonography, MRI. *Cleveland Clin J Med* 2007;74(12):897-904.

10. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Hoening MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MM, van denHeuvel ER, Houssami N: Contribution of mammography-to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114(6):631-7.

11. Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Tilanus-Linthorst MM, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, de Koning HJ, Van denHeuvel ER, de Bock GH. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015 ;33(4):349-56.

12. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010;28(2):222-3.

CÂNCER DE MAMA E TESTES GENÉTICOS

Introdução

Entre 5 a 10% dos cânceres de mama são classificados como hereditários, e estão associados a mutações germinativas, sendo 50% destas localizadas nos genes BRCA1 e BRCA2.¹ As síndromes genéticas de predisposição hereditária ao câncer são associadas a neoplasias de mama em idade jovem, além do desenvolvimento de outras neoplasias, e um padrão de herança autossômica dominante.

Contudo, avanços na genética molecular têm identificado vários outros genes associados à predisposição hereditária ao câncer de mama. Há os genes considerados de alta penetrância, assim como os BRCA, que são: Tp53, PTEN, CDH1 e PALB2.^{2,3} Além desses genes, existem outros de moderada e baixa penetrância, como ATM, CHEK2, STK-11, NF1, NBN, MSH6, RAD51D, entre outros. Desta forma, em algumas situações clínicas, quando há critérios para pesquisa dos genes BRCA, opta-se por painéis de genes de susceptibilidade.

É universalmente aceito que mulheres com variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 têm um risco aumentado em relação às outras mulheres de desenvolver tanto câncer de mama quanto de ovário e que deve ser considerado o uso de triagem mais intensiva para rastreio destas doenças. O risco de mulheres sem mutações nesses genes ter câncer de mama é 12%, de 55-65% quando há mutação no gene BRCA1 e 45% quando há mutação no gene BRCA2.⁴ Quando uma mulher com BRCA mutado já teve diagnóstico de câncer de mama unilateral, o risco cumulativo de desenvolver câncer na mama contralateral na idade de 70 anos é de 83% para portadoras de variantes patogênicas no gene BRCA1 e 62% para o gene BRCA2.⁴

Para avaliar o risco de uma pessoa ter câncer por predisposição familiar ou se tratar de um câncer esporádico, a história familiar é fundamental, com a construção de uma genealogia com pelo menos três gerações. Uma nomenclatura standartizada para construção do heredograma é recomendada.⁵O Quadro 1 descreve os critérios para indicar a avaliação genética.⁶

Quadro 1 – Critérios para avaliação de risco genético (NÍVEL 2A)

- Indivíduo com carcinoma de ovário, trompa de falópio e/ou primário de peritônio;
- Indivíduo com câncer de mama (incluindo carcinoma ductal *in situ*) com pelo menos um dos seguintes critérios:
 1. Mutação patogênica conhecida na família;
 2. Câncer de mama diagnosticado ≤ 50 anos;
 3. Câncer de mama triplo negativo ≤ 60 anos;
 4. 2 tumores de mama primários em um mesmo indivíduo;
 5. Câncer de mama em qualquer idade com:
 - a. ≥ 1 parente* com câncer de mama ≤ 50 anos, ou
 - b. ≥ 1 parente* com câncer de ovário, ou
 - c. ≥ 2 parentes* com câncer de mama e/ou pâncreas, ou
 - d. câncer de pâncreas em qualquer idade, ou
 - e. população com risco aumentado para mutação fundadora.
 6. Câncer de mama em homem.
- Indivíduo descendente de judeu Ashkenazi com câncer de mama, ovário ou pâncreas em qualquer idade;
- Indivíduo com história pessoal e/ou familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireóide, câncer de endométrio, câncer de rim,

manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (Peutz-Jeghers);

- Indivíduo sem história pessoal de câncer mas com:

1. Parente* com mutação genética conhecida ou ≥ 2 cânceres de mama primários em um mesmo indivíduo ou ≥ 2 indivíduos com câncer de mama no mesmo lado da família com 1 caso diagnosticado ≤ 50 anos ou câncer de ovário ou câncer de mama em homem.

2. Parente de 1º e de 2º grau com câncer de mama ≤ 45 anos.

3. História familiar de 3 ou mais: câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de próstata (Gleason score ≥ 7), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de SNC, leucemia, câncer gástrico difuso, câncer de cólon, câncer de tireoide, câncer de endométrio, câncer de rim, manifestações dermatológicas (Síndrome de Cowden) e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos de trato gastrointestinal (Peutz-Jeghers);

Fonte: NCCN Guidelines version 2.2017

* parente de 1º, 2º ou 3º grau

Crêterios para realiza o de teste genético (BRCA 1 e BRCA 2)

Ao ser avaliado por um Serviço de Oncogenética será averiguado durante a constru o da história familiar/pessoal e avalia o clínica do probando, se este preenche critérios para realiza o de testes genéticos. O teste genético   recomendado para o(s) familiar(es) que já teve câncer; somente   recomendado para uma pessoa sem diagnóstico de câncer quando a(s) pessoas mais apropriada(s) para ser ou serem testada(s) não estiver(em) disponível (eis) para a realiza o do mesmo. As diretrizes de utiliza o para cobertura de procedimentos na saúde suplementar no Brasil têm peculiaridades diferenciadas, especialmente nas idades, enquanto a idade pessoal para câncer de mama   de 45 anos pelo NCCN, no Brasil preconiza-se 35 anos.^{6,7}

Testes genéticos

Os pacientes que preenchem critérios clínicos devem receber o aconselhamento pré-teste. Atualmente recomenda-se, sempre que possível, realiza o de painéis multi-genes, que incluam genes de alta penetrância associados   doença, ou até mesmo de moderada penetrância.

Em um estudo com 300 probandos com teste negativo para muta o patog nica nos genes BRCA1/2, painel multig nico revelou que 12% eram portadores de rearranjos genômicos em BRCA1/2, 5% muta o no gene CHEK2 e 1% Tp53.⁸ Contudo, ao solicitar o exame, deve-se atentar para identifica o de muta es genéticas que são clinicamente acionáveis. O maior dilema em rela o aos painéis   a falta de dados na literatura do grau de risco de câncer associado a variantes em alguns destes genes, e como manejar o risco nestes pacientes.^{9,10}

Lembrar também que grandes rearranjos gênicos, responsáveis por pelo menos 6% de todas as mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2, muitas vezes não são detectados por NGS (“next-generation sequence”), sendo necessária solicitação de exames complementares para melhor avaliação molecular.¹¹

No Brasil há limitações para realização de painéis multigênicos devido à cobertura pelas seguradoras e pelo Sistema Único de Saúde. A ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) limita os exames moleculares aos genes BRCA1, BRCA2 e Tp53.⁷

Manejo clínico (BRCA 1 e BRCA 2)

Os probandos devem ser treinados para autoexame mensal a partir dos 18 anos, e exame clínico da mama bianual a partir dos 25 anos. Entre 25 e 29 anos deve ser realizada RM da mama com contraste anual (entre o 7º e o 15º dia do ciclo menstrual).^{12,13,14} Há estudos que sugerem um aumento do risco de câncer de mama em mulheres com mutações em BRCA 1/2 expostas à radiação diagnóstica em idades muito jovens.¹⁵ Entre 30 e 75 anos deve ser realizado RM da mama com contraste e MMG anualmente.¹⁶ Estudos prospectivos em mulheres de alto risco para câncer de mama familiar têm mostrado maior sensibilidade para screening com RM mama (77-94%) comparado com MMG (33-59%). As taxas de falso-positivo foram maiores com RM, levando à especificidade semelhante entre os dois métodos.^{13,14,17} (NÍVEL 2A).

As pacientes portadoras da mutação que já foram tratadas para câncer de mama devem seguir o mesmo screening na mama residual/contra lateral. (NÍVEL 2A).

Para homens com mutação está indicado exame clínico anual a partir dos 35 anos e screening para câncer de próstata a partir dos 45 anos (recomendado para mutações em BRCA2 e considerada para BRCA1). (NÍVEL 2A).

Mastectomia redutora de risco (MRR): Uma meta-análise incluindo 6 estudos (n=2,555) mostrou que a cirurgia redutora de risco reduz o risco de câncer de mama (RR 0.11; 95% CI, 0.04-0.32).¹⁸ Análises retrospectivas evidenciam que a MRR reduz o risco de desenvolver câncer de mama em cerca de 90% em portadores de mutações em BRCA1/2.^{19,20} É importante o aconselhamento pós-teste, que esclarece a proteção oferecida pela cirurgia e o grau de redução do risco de câncer, além do impacto psicossocial e, os efeitos estéticos esperados.

Salpingooforectomia bilateral (SOB): A ausência de métodos para detecção precoce do câncer de ovário e o pior prognóstico da doença corroboram para a realização da SOB após prole estabelecida. Uma meta-análise com 10 estudos de portadores de mutação BRCA1/2 mostrou redução de risco de 80%.²¹ A SOB também reduz risco para câncer de mama, 56% e 43% para BRCA 1 e 2, respectivamente, quando realizada antes dos 50 anos.²² A recomendação é a realização de SOB entre 35-40 anos para portadores BRCA 1, e 40-45 anos para portadoras de mutação em BRCA 2.

Quimioprevenção: Há pouca evidência do uso de moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SEERs) para redução do risco de câncer de mama em portadores de mutação BRCA 1/2. O uso de tamoxifeno adjuvante nas paciente com mutação BRCA 2 e câncer de mama receptor hormonal positivo reduz o risco de câncer de mama contralateral em 50%.²³

Em relação aos outros genes, os dados da literatura são mais escassos. O quadro 4 resume as principais recomendações de acordo com o NCCN. Há outras particularidades relacionadas a estas síndromes que fogem do escopo deste capítulo.

Quadro 4

GENE	RISCO	MANEJO DA MAMA
BRCA 1	Câncer de mama: até 67% Câncer de mama contralateral: até 30% Câncer de ovário: até 45%	RM com contraste anual a partir de 25 anos MMG anual a partir de 30 anos MRR
BRCA 2	Câncer de mama: até 66% Câncer de mama contralateral: até 30% Câncer de ovário: até 12% Câncer de mama em homem Câncer de próstata Câncer de pâncreas	RM com contraste anual a partir 25 anos MMG anual a partir de 30 anos Quimioprevenção MRR
TP53	Câncer de mama Sarcomas Osteosarcomas Tumores SNC Carcinoma adrenocortical Múltiplos tumores primários	RM da mama anual a partir de 20 anos MMG anual a partir de 30 anos MRR
PALB2	Câncer de mama (33%, mas 58% com 2 parentes de primeiro grau) Câncer de pâncreas Câncer de mama em homem	MMG anual a partir de 30 anos RM com contraste anual a partir 30 anos Considerar MRR
CDH1	Câncer de mama (39% a 52%) - carcinoma lobular) Câncer gástrico Câncer colorretal	Considerar RM mama com contraste anual a partir de 30 anos MMG anual a partir de 30 anos MRR
PTEN	Câncer de mama (25 a 50%) Câncer de tireoide Câncer de endométrio Câncer colo retal Câncer de rim	RM com contraste anual a partir de 30 anos MMG anual a partir de 30 anos MRR

CHEK2	Câncer de mama (28 a 37%) Câncer de mama contralateral 30% Câncer de mama em homem Câncer de colon Câncer de próstata Câncer de tireoide Câncer de rim	Considerar RM mama MMG anual a partir de 40 anos Considerar MRR conforme história familiar.
ATM	Câncer de mama (raras mutações com 40 a 60%)	MMG anual a partir de 40 anos Considerar RM mama anual (25 anos) Considerar MRR baseado na história familiar. Penetrância variável
STK 11	Câncer de mama (45% aos 70 anos) Câncer de ovário Câncer colorretal Câncer duodenal Câncer de pâncreas	RM com contraste anual a partir de 30 anos MMG anual a partir de 30 anos Considerar MRR baseado na história familiar.
NBN	Câncer de mama	Considerar RM mama MMG anual a partir de 40 anos
NF1	Câncer de mama Tumores da bainha do nervo periférico Tumores SNC GIST	MMG a partir de 30 anos Considerar RM mamas (até máximo 50 anos) Considerar MRR conforme história familiar.

Fonte: Adaptado “Consensus Guideline on Hereditary Genetic Testing for patients with and without Breast Cancer from The American Society of Breast Surgeons” e NCCN Guidelines version 2.2017

Referências bibliográficas:

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/>.
2. Shiovitz S, et al. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26:1291-1299.
3. Tung N, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA 1 and BRCA 2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015; 121:25-33.
4. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812-22.
5. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *American Journal of Human Genetics*. 1995;56(3):745-52.
6. NCCN BRCA-related breast and/or ovarian cancer syndrome version 2.2017
7. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2016, Anexo II. Disponível em: www.ans.gov.br.
8. Walsh T, et al. Spectrum of mutation in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-1388.
9. Rainville IR, et al. Next generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. *Curr Oncol Rep* 2014;16:371.
10. Axilbund JE. Panel testing is not a panacea. *J Clin Oncol* 2016;34:1433-1435.

11. Judkins T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA 1 and BRCA 2. *Cancer* 2012;118:5210.
12. Saslow D, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
13. Kriege M, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-437.
14. Leach MO, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
15. Pijpe A, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE_RAD_RISK). *BMJ* 2012;345:e5660.
16. Lowry KP, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 2012;118:2021-2030.
17. Lehman CD, et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
18. Li X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 2016.
19. Hartmann LC, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
20. Hartmann LC, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mas-

- tectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001;93:1633-1637.
21. Rebbeck TR, et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-87.
 22. Eisen A, et al. Breast Cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23:7491-7496.
 23. Philips KA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA 1 and BRCA 2 mutations carriers. J Clin Oncol 2013;31:3091.

Quimioprevenção para câncer de mama

A quimioprevenção é a administração de medicamentos com a finalidade de diminuir a incidência de câncer de mama.

Uma meta-análise publicada em 2015¹, incluiu 48 estudos randomizados que abordaram o papel da quimioprevenção em câncer de mama. Foram incluídas no estudo 271.161 mulheres. As seguintes drogas determinaram uma diminuição na incidência de câncer de mama entre as usuárias comparadas com as mulheres que utilizaram placebo: anastrozol, examestane, arzoxifeno, lasofoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno e tibolona. O papel da quimioprevenção em diminuir mortalidade é incerto. (Nível 1)

O benefício absoluto da quimioprevenção em pacientes de alto risco é pequeno, devendo ser discutidos com as pacientes riscos e benefícios desta prática. Consentimento informado é recomendado para as pacientes. Segundo esta meta-análise, o número necessário para tratar (NTT) de acordo com a droga é :

Droga	NTT
Anastrozol e examestane	61
Arzoxifeno	151
Lasofoxifeno	144
Raloxifeno	165
Tamoxifeno	229
Tibolona	174

Os efeitos colaterais do lasofoxifeno e raloxifeno foram menores que os inibidores da aromatase. Já a tibolona teve mais efeitos

adversos que os inibidores da aromatase, arzoxifeno, lasofoxifeno e raloxifeno. E por último a toxicidade do tamoxifeno foi maior que a do lasofoxifeno, arozofoxifeno e raloxifeno.

A duração ideal da quimioprevenção é incerta. Não existe evidência se 10 anos é melhor que 5 anos, como foi observado na adjuvância com tamoxifeno em pacientes com tumores RE positivo.

Recomendações

Pacientes com risco de Gail ≥ 1.7 , mais de 35 anos de idade (pré ou pós-menopausa), expectativa de vida superior a 10 anos ou com carcinoma lobular *in situ* : tamoxifeno 20mg/dia por 5 anos (Nível 1)

Pacientes com risco de Gail ≥ 1.7 , mais de 35 anos de idade (pós-menopausa), expectativa de vida superior a 10 anos ou com carcinoma lobular *in situ*: raloxifeno 60mg/dia ou tamoxifeno 20mg/dia ou anastrozol 1mg ou examestane 25mg/dia por 5 anos (Nível 1)

Observações :

Os inibidores da aromatase não estão liberados pela FDA para quimioprevenção.

Contra-indicações para prescrição de tamoxifeno ou raloxifeno: trombose venosa prévia ou atual, embolia pulmonar prévia ou atual, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório.

Não há indicação para realizar USTV de rotina em pacientes assintomáticas em uso de tamoxifeno.

Catarata pode ser acelerada com a utilização do tamoxifeno, um oftalmologista deve ser consultado neste cenário.

Quimioprevenção em pacientes com mutação de BRCA 1 e 2

O uso de tamoxifeno em pacientes mutadas para BRCA 1 e 2 tem demonstrado diminuição da incidência de câncer de mama

contra-lateral, variando de 50-62% para BRCA1 e 37-58% para BRCA2^{2,3}.

Um estudo que avaliou a utilização do tamoxifeno em pacientes sem câncer e com mutação de BRCA encontrou uma diminuição de 62% da incidência de câncer de mama na presença de mutação de BRCA 2, porém não ocorreu diminuição nas pacientes BRCA1 mutadas, provavelmente pela alta incidência de tumores receptores de estrogênio negativo neste grupo de pacientes⁴.

Uma meta-análise demonstrou que o uso de anticoncepcional oral diminui o risco de câncer de ovário em 49% das pacientes mutadas para BRCA1 e 48% para mutadas para BRCA 2⁵.

O uso de anticoncepcional oral e o risco de surgimento de câncer de mama em pacientes mutadas é um tema controverso, pois os dados dos estudos são conflitantes⁶⁻⁹.

As mesmas recomendações acima para pacientes de alto risco podem ser recomendadas para pacientes com mutação de BRCA.

Referências bibliográficas

1. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst* 2015; 18;108(2).
2. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118:2281-2284.
3. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000;356:1876-1881.

4. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABPP1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-2256.
5. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-2284.
6. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-1779.
7. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1863-1870.
8. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3170-3178.
9. Milne RL, Knight JA, John EM, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:350-356.

Patologia em câncer de mama

A avaliação histopatológica de amostras com câncer de mama passou, ao longo das últimas décadas, de uma simples análise diagnóstica para uma abordagem mais complexa envolvendo avaliação de fatores preditivos e prognósticos por meio de técnicas moleculares, o que tem colocado a anatomia patológica cada vez mais integrada às demais especialidades nas tomadas de decisões quanto ao manejo de cada paciente.

1- Fixação, encaminhamento das amostras e macroscopia

A compreensão de que uma amostra obtida, s através de core *biopsy* ou cirúrgica pode ser utilizada em múltiplas etapas na avaliação dos carcinomas mamários, exige da equipe multidisciplinar envolvida, uma atenção especial na coleta e manuseio destas amostras.

Qualquer espécime obtido deve ser acondicionado em recipiente adequado com formalina tamponada a 10%, sendo o volume de formalina 10 vezes o volume do espécime cirúrgico. As peças operatórias não enviadas para exame de congelação devem ser seccionadas no centro cirúrgico, caso haja possibilidade de um tempo de isquemia fria superior a 1h, evitando assim artefatos de autólise do tumor.

O encaminhamento da amostra ao serviço de patologia deve ser acompanhado de requisição de exame anátomo-patológico onde devem constar informes clínicos, horário do início da fixação para peças não submetidas a exame intraoperatório, bem como orientações quanto as margens de ressecção. Uma vez no serviço de patologia, esta peça cirúrgica deve ser processada no intervalo entre 6 e 72h, evitando assim artefatos de fixação o que pode comprometer a análise microscópica quanto às demais técnicas moleculares a ser requisitadas¹.

2- Avaliação microscópica

Carcinoma ductal *in situ*

Trata-se de proliferação epitelial restrita à unidade ducto-lobular da mama e caracterizada por discretas a intensas atipias celulares. Os mais modernos sistemas de classificação abandonaram os aspectos arquiteturais (comedo, sólido, papilar, cribriforme) e passaram a utilizar apenas o grau nuclear isolado ou em combinação com necrose quando presente, a qual deve ser especificada como pontual ou comedonecrose². Assim, os carcinomas ductais *in situ* são classificados como de baixo grau, intermediário e alto grau, a depender da composição celular, que pode variar de células uniformes semelhantes às vistas na hiperplasia atípica a células marcadamente pleomórficas com frequentes figuras de mitoses.

Mais de um grau de carcinoma *in situ* pode ser encontrado numa mesma amostra. É importante ressaltar que este sistema de graduação proposto não implica que haja necessariamente uma progressão das lesões de baixo grau para as de alto grau. Estudos moleculares mais recentes sugerem que embora esta progressão possa ocorrer em alguns casos, os carcinomas de baixo e alto grau são considerados como entidades distintas³.

Atualmente, o receptor de estrógeno é o biomarcador validado na prática clínica que deve ser pesquisado por técnica imunoistoquímica⁴. A distribuição da expressão de RE em carcinomas *in situ* é similar ao observado nos cânceres invasivos: 75-80% são positivos.

Neoplasia lobular

O termo neoplasia lobular (NL) refere-se ao conjunto de lesões caracterizadas pela hiperplasia lobular atípica (HLA) e pelo carcinoma lobular *in situ* (CLIS) e caracteriza-se pela proliferação de células pequenas, uniformes, redondas, sem coesão celular, com

ou sem extensão pagetóide para ductos terminais. Este termo tem sido preconizado pela subjetividade nesta distinção, que se baseia na extensão do envolvimento das unidades lobulares⁵.

Alguns subtipos do carcinoma lobular *in situ* tem sido reconhecidos com o aumento da frequência com que estes carcinomas têm sido diagnosticados pela mamografia, como carcinomas *in situ* com comedonecrose e pleomórficos.

Essas lesões perdem tipicamente a expressão de E-caderina e mostram alterações genômicas típicas das neoplasias lobulares invasoras (perdas em 16q e ganhos em 1q). A perda de expressão imunohistoquímica de E-caderina pode ser útil na diferenciação entre carcinoma ductal *in situ* e CLIS pleomórfico. Entretanto, o diagnóstico não deve ser baseado apenas no imunofenótipo e na perda de expressão da E-caderina, mas na análise criteriosa das imunocolorações aliada à avaliação morfológica. Casos de neoplasia lobular podem ser positivos para E-caderina devido a mutações e expressão aberrante da proteína⁶.

Os tipos clássicos de neoplasia lobular têm um perfil imunohistoquímico semelhante ao tipo invasivo, com mais de 90% fortemente positivo para receptor de estrógeno e progesterona e rara expressão de her2². A variante pleomórfica, por outro lado, mais provavelmente é negativa para RE e positiva para Her2, além de mais alto índice proliferativo⁷.

Carcinoma micro-invasivo

Estes carcinomas são caracterizados pela extensão das células neoplásicas além da membrana basal da unidade ducto-lobular para o estroma adjacente, devendo tal foco ter diâmetro máximo inferior a 0,1cm⁸.

Estes focos invasivos são frequentemente associados com carcinomas ductais *in situ* de alto grau e além de achados morfológicos

sugestivos de invasão, a negatividade para células mioepiteliais evidenciada por técnica imunoistoquímica pode ser útil nesta caracterização da natureza invasiva⁹.

Vale ressaltar que em considerado número de casos, devido ao pequeno tamanho do foco invasor, a avaliação complementar por técnicas imunoistoquímicas(RE, RP e Her2) não é possível pelo desaparecimento deste(s) foco(s) em novos cortes para imunomarcção. Em tais casos, o perfil encontrado no componente *in situ* deve ser relatado e usado como orientação, uma vez que há alta concordância entre o perfil daquele e o visto no componente microinvasor².

3. Carcinomas invasivos

De acordo com a última edição da classificação dos tumores da mama da Organização Mundial de Saúde (OMS) os carcinomas invasivos da mama são classificados genericamente como os de tipo especial e não-especial. O termo ductal invasivo, até então usado para designar os tumores de tipo não especial foi abandonado, uma vez que o termo ductal perpetua um tradicional, mas incorreto conceito de que esses tumores são derivados exclusivamente do epitélio ductal mamário. Da mesma forma não há evidência da origem exclusiva lobular para os carcinomas lobulares².

A avaliação microscópica dos carcinomas invasivos da mama tem como finalidade fornecer dados necessários para adequado estadiamento e tomada de decisão terapêutica. Assim, cada laudo deve incluir tamanho do espécime, do tumor, tipo e grau histológico, a descrição da presença de um componente de CDIS com sua extensão, presença ou ausência de invasão angiolinfática, informações sobre as margens com medidas, bem como envolvimento ou não de linfonodos encaminhados para análise¹⁰.

Embora até o momento a histopatologia continue sendo a base para classificação dos carcinomas invasivos, o conhecimento adqui-

rido a partir de estudos moleculares resultarão, em futuro não tão distante, em modificações nesta classificação. Nas últimas décadas subtipos moleculares têm sido reconhecidos, como luminal A, luminal B, Her2 e basal-like¹¹.

A avaliação imunoistoquímica dos carcinomas mamários invasivos está indicada em várias situações, como:

- Caracterização do subtipo, como por exemplo na distinção entre carcinoma ductal e lobular, utilizando para isso anticorpos como E-caderina, p120 e beta-catenina.

- Diagnóstico diferencial com carcinoma *in situ*, permitindo melhor caracterização do componente invasor e sua medida, utilizando para isto marcadores para detecção de células mioepiteliais como p63 e calponina.

- Avaliação de fatores prognósticos e preditivos.

Uma vez seguidas rigorosamente as recomendações quanto à fixação e manuseio das peças, como foi acima mencionado, trabalhos recentes tem mostrado alta concordância entre o perfil imunoistoquímico detectado na amostra de core biopsy e espécime cirúrgico^{1,12}. Atualmente, as recomendações para retestar imunoistoquimicamente receptores hormonais em nova amostra de biópsia por agulha ou peça cirúrgica são:

- Controles interno e externo da reação são negativos.

- Ausência de imunomarcção em tumores de baixo grau, sabidamente positivos, como carcinomas mucinosos, tubulares e lobulares clássicos.

Para o Her2, as situações em que está indicado o reteste são as seguintes:

- Her 2- positivo em carcinomas invasivos de baixo grau (ductal ou lobular RE e RP (+), carcinomas mucinosos, tubulares, cribriformes e adenóide cístico.

- Her-2 negativo na core biopsy se o tumor for grau 3, houver pouca representação tumoral na amostra por agulha, detecção na peça de áreas com grau maior não evidenciado na biópsia ou resultado equívoco na IHQ e FISH^{1,12}.

4. Sarcomas

O angiossarcoma é o sarcoma puro mais frequente na mama, sendo os demais tipos raramente diagnosticados. Quando um sarcoma de células fusiformes é detectado na mama, mais provavelmente representa o componente estromal do tumor filodes maligno que um sarcoma primário. Assim em frente à possibilidade de um sarcoma fusocelular, recomenda-se, em casos de peças cirúrgicas, amostragem ampla para caracterização de um componente epitelial, o que permite o diagnóstico definitivo de tumor filodes. Vale ressaltar que o carcinoma metaplásico e tumor filodes são os principais diagnósticos diferenciais a ser considerados na avaliação de um tumor fusocelular da mama. Embora o estudo imunoistoquímico tenha pouca utilidade na rotina, diagnosticado o tumor filodes, sua aplicação é importante para excluir carcinomas sarcomatóides¹³.

Referências bibliográficas

- 1-M. Elizabeth H. Hammond et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Oncol-Pract 2010 ; 6(4): 195–197.
- 2- Lakhani S.R, Ellis I. O, eds. WHO Classification of tumor of the breast. IARC:Lyon 2012.
- 3-Lopez-Garcia MA et al. Breast cancer precursors revisited:

molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010 ;57(2):171-92.

4- Allred DC et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012 ;30(12):1268-73.

5- Paget D.L et al .Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003 ;361(9352):125-9.

6- Da Silva, L. et al. Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(5), 773-83.

7- Sneige N et al .Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1044-50.

8- AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer;2010.

9- Lee AH. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions. *J Clin Pathol* 2013;66(6):471-7.

10- Lester S.C. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009 ;133(10):1515-38.

11- Jones, R. L., Constantinidou, A., & Reis-Filho, J. S. Molecular Classification of Breast Cancer. *Surgical Pathology Clinics* 2012;5(3), 701-717

12- Wolff AC et al. 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.

13-Scnitt, SJCollins LC. Biopsy interpretation of thebreast 2ed.
Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Avaliação de linfonodos sentinela no câncer de mama

Ainda não há consenso acerca do método para avaliação intraoperatória de linfonodos sentinela, havendo inúmeras variações descritas na literatura (Lumachi F, 2012 Aug) (Poling JS, 2014 Nov) (Mohsin, 2012). O linfonodo sentinela deve ser enviado a fresco e, de forma geral, a avaliação intraoperatória pode ser realizada através de exame de congelação corado em Hematoxilina e Eosina (H&E) e/ou por meio de exame citológico (Mohsin, 2012).

Para o exame de congelação, o método mais indicado é a realização de cortes seriados de 0,2 mm ao longo do maior eixo do linfonodo (Mohsin, 2012) (Lumachi F, 2012 Aug). Não há consenso sobre o número de níveis histológicos avaliados para cada linfonodo sentinela, variando entre 1 e 3 níveis na maioria dos estudos (Layfield DM, 2011). O exame de congelação tem as vantagens de permitir avaliação arquitetural e do tamanho da metástase, embora possa causar perda de gordura perinodal, possua artefatos que prejudicam interpretação diagnóstica e consuma mais tempo que o exame citológico (Lumachi F, 2012) (Maguire A, 2016).

Em relação ao exame citológico, após o linfonodo ter sido fatiado, podem-se realizar (1) touchimprint por meio do toque de uma lâmina de vidro nos dois lados das fatias do linfonodo e/ou (2) raspados das superfícies do linfonodo com esfregaços em lâmina de vidro. A seguir, podem-se fixar os preparados citológicos em álcool com posterior coloração em H&E ou, alternativamente, corar as lâminas a fresco em Diff-Quik ou corante semelhante. A escolha do método de citologia e do corante fica à escolha do patologista (Mohsin, 2012). A sensibilidade média dos exames intraoperatórios de congelação e de citologia é similar e a combinação de ambos pode aumentar a sensibilidade geral (Maguire A, 2016) (Lumachi F, 2012).

A avaliação intraoperatória de linfonodos sentinela permite que, no caso indicado, as pacientes sejam submetidas à dissecação de linfonodos axilares durante a cirurgia de mama inicial, evitando a necessidade de reoperação. Contudo, estudos têm observado que a não realização de esvaziamento axilar em pacientes com doença axilar de baixo volume não leva a diferenças significativas na evolução das pacientes (Jorns JM1, 2016). Dados do ensaio clínico Z0011 trazem evidências de que pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama com linfonodo sentinela positivo que realizam dissecação linfonodal axilar versus pacientes sem esvaziamento axilar não apresentam diferenças de sobrevida ou de recorrência locorregional (Giuliano AE, 2016). Assim, tem-se observado significativa redução na frequência de utilização da avaliação intraoperatória em pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama (Jorns JM1, 2016).

Para a avaliação histológica de rotina do linfonodo sentinela, o Colégio Americano de Patologia (CAP) recomenda que linfonodo macroscopicamente positivo, seja enviado para avaliação histológica um corte que inclua eventuais áreas suspeitas para invasão extranodal. Em linfonodo sentinela macroscopicamente negativo, recomenda-se que todo o linfonodo seja avaliado histologicamente com cortes seriados de 0,2 mm de espessura ao longo do maior eixo do linfonodo (Susan C. Lester, 2016). Esse procedimento permite identificação de todas as macrometástases (>2 mm) (Maguire A, 2016). De acordo com o CAP, um único nível corado em hematoxilina e eosina (HE) de cada bloco de parafina é suficiente (Susan C. Lester, 2016). Por outro lado, várias instituições realizam rotineiramente cortes histológicos adicionais e estudo imunoistoquímico de cada bloco de parafina que não apresenta evidência de metástases na lâmina original corada em H&E, em busca de metástases ocultas (SK, 2016). A avaliação de novos níveis em HE e imunoistoquímica pode aumentar a taxa de detecção de pequenas metástases. Contudo, o impacto prognóstico de metástases ocultas (não detectáveis na lâmina em H&E original)

é mínimo, não havendo evidências suficientes para indicar rotineiramente avaliações adicionais (Weaver DL, 2011).

Avaliação intraoperatória de margens cirúrgicas no câncer de mama

A avaliação intraoperatória de margens cirúrgicas está associada a menores taxas de reoperação de margens (Boughey JC, 2014). Há três métodos principais para avaliação intraoperatória de margens: exame macroscópico, exame de congelação e citologia por imprint (Mohsin, 2012).

Independente do método utilizado, o espécime de ressecção deve ser recebido a fresco. A seguir, deve-se tingir a superfície externa da mama com tinta nanquim, seccionar em fatias delgadas e identificar a extensão do tumor por observação e palpação. A acurácia do exame macroscópico, quando realizado de forma isolada, é baixa. Contudo, em casos selecionados em que o tumor é único, bem delimitado e com rima de 3-5 mm de tecido adiposo de aspecto normal ao redor do tumor, a margem pode ser considerada como negativa (Mohsin, 2012).

No exame intraoperatório de congelação, deve-se selecionar pequeno fragmento de tecido contendo margem e tumor (nos casos em que o tumor dista ≤ 3 mm da margem). A seguir, são realizados cortes em criostato e as lâminas são posteriormente coradas em H&E (Mohsin, 2012).

Na avaliação de margens por citologia (touchimprint), uma lâmina de vidro adequadamente identificada é tocada a cada margem do espécime. Para superfícies > 5 cm, dois imprints podem ser obtidos de cada margem, para correta avaliação. As lâminas são então coradas em azul de toluidina ou corante semelhante (em lâminas a seco) ou em H&E ou papanicolaou (em lâminas fixadas em álcool). Em seguida, avaliam-se as lâminas em microscópio óptico em busca de células atípicas (Mohsin, 2012).

Exame intraoperatório de citologia parece tão confiável quanto exame de congelação para avaliação de margens, com acurácia >90% para ambos, embora eles acrescentem em média 20 a 30 minutos ao tempo de cirurgia (Butler-Henderson K, 2014 Apr) (Gray RJ, 2017). Uma meta-análise indicou que exame de congelação associado à citologia intraoperatória por imprint é capaz de obter os melhores resultados de margens negativas (St John ER, 2016).

Referências bibliográficas

1. Boughey JC, H. T. Impact of analysis of frozen section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data. *Surg* 2014;56:190–7.
2. Butler-Henderson K, L. A. . Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast* 2014;23(2):112-9.
3. Giuliano AE, B. K. 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 ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2016; 264(3):413-20.
4. Gray RJ, Pockaj BA, Garvey, Blair S Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2017. 101245/5104314-016-5756-4
5. Jorns JM1, etd Sentinel Lymph Node Frozen-Section Utilization Declines After Publication of American College of Sur-

- geons Oncology Group Z0011 Trial Results With No Change in Subsequent Surgery for Axillary Lymph Node Dissection. *Am J Clin Pathol* 2016; 146(1):57-66.
6. Layfield DM, et al Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98(1):4-17.
 7. Lumachi F, et al Touch imprint cytology and frozen-section analysis for intraoperative evaluation of sentinel nodes in early breast cancer. *Anticancer Res* 2012; 32(8):3523-6.
 8. Maguire A, et al Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: A Paradigm Shift. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(8):791-8.
 9. Mohsin, S. K. (2012). *Frozen Section Library: Breast*. New York: Springer.
 10. Poling JS, et al Frozen section evaluation of breast carcinoma sentinel lymph nodes: a retrospective review of 1,940 cases. *Breast Cancer Res Treat.*2014; 148(2):355-61.
 11. Aple Sk. Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Review Article from a Pathologist's Point of View. *J Pathol Transl Med.*2016; 50(2):83-95.
 12. St John ER, et al Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 1-11.
 13. Susan C. Lester, S. B.-Y. (2016). *Protocol for Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*. College of American Pathologists.
 14. Weaver DL, et al Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(5):412-21.

Assinaturas genômicas

O tratamento adjuvante do câncer de mama apresenta desfechos já bem estabelecidos em diminuição de recorrência e aumento de sobrevida global tanto para hormonioterapia quanto para quimioterapia^{1,2}. Quanto maior o risco de recorrência absoluto individual de uma paciente, maior será o benefício da quimioterapia adjuvante, justificando as potenciais toxicidades agudas e tardias relacionadas ao tratamento. Dessa forma, a seleção adequada dos pacientes para esta modalidade de tratamento é necessária, evitando super ou subtratamento. Variáveis clínico-patológicas – tamanho tumoral, grau histológico, presença de linfonodos comprometidos, invasão angiolinfática, expressão de receptores hormonais e HER2- são utilizadas na prática clínica para estimar o risco de recorrência e o potencial benefício da quimioterapia adjuvante, o que associado à idade da paciente, estado geral, status menopausal e circunstâncias pessoais auxiliam a decisão de fazer ou não quimioterapia adjuvante^{3,4}. Calculadoras de risco como Adjuvant! Online, Cancermath.net, the FinProg Project, and PREDICT estimam o risco de recorrência e de mortalidade, bem como o provável benefício proveniente da quimioterapia para um paciente em particular. O Adjuvant! Online é a mais utilizada por ser a mais estudada e validada⁵. Assim, as calculadoras de risco auxiliam a prever o potencial benefício da quimioterapia adjuvante e podem ser utilizadas para guiar decisões terapêuticas no contexto da adjuvância (Nível 2A). Apesar da utilização de variáveis clínico-patológicas e das calculadoras de risco, uma parte substancial das pacientes tidas como de alto risco de recorrência, aproximadamente 40-50%, não recorrem mesmo sem realizar quimioterapia adjuvante, o que nos aponta claramente para a necessidade de uma melhor abordagem de seleção destas pacientes⁶. Uma ferramenta disponível no intuito de refinar e personalizar a indicação da quimioterapia adjuvante consiste em realizar os perfis

de expressão gênica, os quais fornecem informações prognósticas a respeito da biologia tumoral, poupando a paciente da exposição a tratamentos desnecessários, caros e tóxicos.

As assinaturas genômicas são ensaios que utilizam o perfil de expressão gênica de células do tumor de mama para estimar o risco de recorrência da doença. Os testes genômicos de primeira geração incluem o Oncotype Dx e o MammaPrint. O perfil de expressão gênica destes dois testes inclui genes relacionados, principalmente, à proliferação celular, de forma que são testes com melhor estimativa quanto à recorrência precoce⁷. Por outro lado, as assinaturas genéticas de segunda geração – Endopredict Clin, PAM 50 ROR, Breast Cancer Index- fornecem informações prognósticas também quanto ao risco de recorrência tardia^{7,8,9}. Ensaios atualmente estão em andamento quanto à aplicabilidade destes testes para guiar decisões a respeito da hormonioterapia adjuvante estendida. Os testes genômicos não devem atualmente ser utilizados, dessa forma, para guiar a decisão quanto à hormonioterapia adjuvante estendida (Nível IIA). Tumores menores do que 5mm têm bom prognóstico somente com hormonioterapia adjuvante de forma que não necessitam de quimioterapia adjuvante nem testes genômicos (Nível IIA). Do outro lado do espectro de risco, existem os tumores de mama estágio III, que deverão receber quimioterapia adjuvante a despeito de realizar ou não uma assinatura genômica devido ao risco absoluto alto de recorrência (Nível IIA). Assim, pacientes entre estes dois extremos, ou seja, com tumores acima de 5mm, receptores hormonais positivos, devem ser individualmente avaliadas quanto ao benefício da quimioterapia adjuvante por meio de parâmetros clínico-patológicos e, se possível, assinaturas genômicas (Nível I). Considerando análise de custo-efetividade, pacientes com tumores de alto grau, baixos níveis de receptores hormonais, alto índices de proliferação celular e linfonodos comprometidos podem prescindir da assinatura genômica e receber quimioterapia adjuvante (Nível IIA), bem como tumores de baixo grau, altos níveis de receptores hormonais, baixos índices de

proliferação celular e sem linfonodos devem receber hormonioterapia adjuvante exclusiva (Nível IIA).

Com estas informações adicionais específicas sobre a biologia tumoral, o médico e a paciente podem tomar uma decisão mais personalizada e mais bem informada de tratar ou não com a quimioterapia. Os três mais utilizados na prática clínica são o Oncotype Dx, MammaPrint, PAM50 ROR por terem maior validação científica.

Oncotype Dx

O Oncotype DX é a assinatura genética com maior validação prognóstica e pode identificar o subgrupo de pacientes com maior probabilidade de resposta à quimioterapia. Em análise retrospectiva do estudo prospectivo NSABP B-20, a adição de CMF ao tamoxifeno resultou em uma maior taxa de sobrevida livre doença (SLD) à distância em relação ao tratamento com tamoxifeno isolado no subgrupo de pacientes com RS (recurrence score) > 30 (88% versus 60%, HR 0,26, IC 0.13-0,53). Por outro lado, não houve benefício de CMF entre os pacientes com RS baixo (< 18) ou intermediário (19 a 30).^{10,11} Além disso, o estudo prospectivo Trial Assigning Individualised Options for Treatment (TAILORx) recrutou 10.253 pacientes RH positivas e LNs negativos tratadas com base no RS com o objetivo de avaliar o papel do Oncotype DX na seleção do tratamento adjuvante. Neste estudo, mulheres com RS < 11 receberam somente HT adjuvante; aquelas com RS > 25 receberam QT adjuvante e HT adjuvante; e aquelas com RS entre esses valores foram randomizadas para QT seguida de HT versus HT isolada. Em 2015, foram reportados os resultados do grupo de risco baixo (RS < 11), que incluiu 1.626 pacientes (15,9% do total). Após um seguimento mediano de 69 meses, a SLD à distância aos 5 anos foi de 99,3% (IC de 95%: 98,7-99,6).¹¹ Assim, pacientes com RS < 11 não devem receber quimioterapia adjuvante (Nível I). O benefício da assinatura genômica para pacientes com linfonodos comprometidos ainda necessita ser comprovado. No

estudo prospectivo PlanB que incluiu 2300 pacientes com receptores hormonais positivos, pN0-pN1 , o DFS em 3 anos foi de 98% para o subgrupo de pacientes, que não receberam quimioterapia, com $RS < 11$. Neste estudo, 900 pacientes eram pN1 . Ainda que a análise de subgrupo pN1 não tenha sido reportada, os resultados do estudo sugerem que paciente com linfonodos comprometidos e $RS < 11$ pode ser poupada da quimioterapia¹². Assim, o Oncotype ainda não deve ser utilizado para guiar a decisão de quimioterapia adjuvante em pacientes com linfonodos comprometidos (Nível IIB).

PAM50

O PAM 50 (Predictor Analysis of Microarray 50-gene) é um teste de assinatura genômica capaz de estratificar o risco individual em mulheres na pós-menopausa diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, sob uso de hormonioterapia, nos subtipos intrínsecos¹³. O teste foi validado em pacientes com câncer de mama com receptor de hormônio positivo e incluiu o Estágio II com até 3 linfonodos positivos, baseado na análise retrospectiva dos estudos prospectivos ATAC e ABCSG-8. Os dados de expressão gênica são combinados com informações das variáveis clínicas para gerar o subtipo do tumor (luminal A, luminal B, Her-2+ ou basal-like) e um risco indicativo da probabilidade de recorrência da doença em 10 anos com validação por diversos estudos. A análise retrospectiva de 1017 pacientes tratadas com tamoxifeno ou anastrozol do estudo ATAC demonstrou que o ROR(risk of recurrence) é uma variável contínua de risco de recorrência à distância em 10 anos tanto em pN0 como pN1 e adicionou informações prognósticas significativas em todos os subgrupos de pacientes¹⁴. Estes achados foram corroborados pela análise de 1478 pacientes na pós-menopausa que participaram do estudo ABCSG-8. A SLD à distância foi de 96,7%, 91,3% e 79,9% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente, pelo ROR¹⁵. Assim, O PAM 50 ROR é indicado para guiar decisão quanto à quimioterapia adjuvante (Nível IIA).

MammaPrint

O MammaPrint é o ensaio que analisa 70 genes e através de um modelo matemático classifica os tumores em alto ou baixo risco genômico. O estudo multicêntrico randomizado MINDACT (Microarray in Node Negative Disease May Avoid ChemoTherapy) avaliou o papel da adição da assinatura gênica Mammaprint na seleção de pacientes candidatas a receber quimioterapia adjuvante, incluindo pacientes com até 3 linfonodos comprometidos. Dentre as pacientes com alto risco clínico-patológico de recorrência e baixo risco genômico pelo teste, o que correspondeu a 46% das pacientes com alto risco clínico-patológico, a SLD à distância foi de 95,9% com quimioterapia e de 94,4% sem quimioterapia (HR 0.78, 95% CI 0.50-1.21). Dessa forma, recomenda-se o MammaPrint para pacientes com alto risco clínico-patológico de recorrência com o objetivo de poupar o paciente da quimioterapia (Nível I).

Referências bibliográficas

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-444.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
3. Trudeau ME, Pritchard KI, Chapman JA, et al: Prognostic factors affecting the natural history of node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 89:35-45.

4. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465.
5. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-2725.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
7. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, Cuzick J. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504-1511.
8. Dubsy P et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER⁺/HER2⁻ breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959-2964.
9. Sgroi DC et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067-1076.
10. Soonmyung Paik, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Eng J Med* 2015;373(21):2005-2014.

12. Gluz O et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016;34(20): 2341-349.
13. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-1167.
14. Dowsett M et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013 ; 31(22): 2783–2790.
15. M. Gnant, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014; 25(2): 339–345.
16. Cardoso et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 ; 375(8): 717–729.

Estadiamento do câncer de mama

A abordagem da paciente com câncer de mama inicial deve incluir história e exame físico, hemograma completo, prova de função hepática, fosfatase alcalina, mamografia bilateral, se necessário ultrassonografia mamária, e determinação do status RR , RP ,HER-2 e ki-67 .

A utilização da ressonância magnética das mamas(RM) é controversa na avaliação inicial e para o planejamento do tratamento cirúrgico do câncer de mama. Os defensores da RM argumentam que ela identifica lesão oculta em paciente com mamas densas. Já os contrários à RM argumentam que ela apresenta altas taxas de falso positivo requerendo avaliação adicional, muitas das quais só são visualizadas pela RM. Outro argumento é o aumento das taxas de mastectomias sem impacto na sobrevida como demonstra a meta-análise abaixo¹.

Nesta meta-análise foram avaliados quatro estudos (incluindo o COMICE Trial) e 3.169 pacientes foram incluídas e não foi observado nenhum benefício na sobrevida livre de recorrência local ou sistêmica. Com um seguimento robusto de 8 anos a sobrevida livre de recorrência local foi de 97% para as pacientes que realizaram RM e 95% para as que não realizaram ($p=0.87$). E a sobrevida livre de recorrência sistêmica em 8 anos foi de 89% e 93% para quem realizou a RM ou não, respectivamente ($p=0.34$)¹.(NÍVEL 1)

Portanto não há evidências no momento de que a RM das mamas impacte no controle local ou sobrevida das pacientes com câncer de mama e não deve ser solicitada no planejamento do tratamento do câncer de mama inicial, mesmo em pacientes com mamas densas. (NÍVEL 1)

A ressonância é capaz de identificar focos adicionais na mama homolateral , no entanto estes focos residuais são eliminados pela

radioterapia adjuvante e provavelmente pelo tratamento sistêmico. Os achados de RM apenas confirmam dados que já são conhecidos desde 1985 após o estudo clássico de Holland. Foram avaliadas neste estudo 282 peças de mastectomias realizadas por câncer de mama unifocal pelos exames clínico e de imagem. Os espécimes foram fatiados a cada 5mm, e cada fatia foi radiografada para avaliar lesões suspeitas não palpáveis, para uma análise histológica detalhada. Foram obtidos cerca de 20 blocos por cada peça. Em 37% dos casos nenhum focal adicional foi encontrado. Em 63% dos casos um foco adicional foi encontrado, sendo que 20% estavam situados até 2 cm do tumor primário e 43% localizados além de 2cm do tumor primário².

A RM está indicada em pacientes com carcinoma oculto de mama com metástase axilar em que a mamografia e ultrassonografia tenham sido normais.

Em pacientes que irão receber quimioterapia neoadjuvante à RM pode ser útil para avaliar a extensão da doença, resposta ao tratamento e a possibilidade de se realizar tratamento conservador³. No entanto os estudos sobre o impacto na sobrevida são negativos até o momento, neste cenário a paciente deve ser esclarecida de que a adição da RM pode aumentar taxas de mastectomia e procedimentos adicionais. Não recomendamos realizar ressonância de mama neste cenário.

Exames adicionais

Não existem estudos prospectivos que avaliaram o papel dos exames no estadiamento do câncer de mama inicial. Os dados disponíveis são de estudos retrospectivos.

Pacientes com câncer de mama em estágio inicial (I e II) que não apresentam nenhum sinal ou sintoma de doença metastática não se beneficiam de exames de imagem (raio X de tórax , ultrassonografia de abdome e cintilografia óssea). (NÍVEL 2B)

A incidência de metástase óssea identificada pela cintilografia foi de 5.1%, 5.6% e 14% em pacientes com estágio I, II e III, respectivamente. A ultrassonografia abdominal e a radiografia de tórax não identificaram nenhuma metástase em pacientes com estágio I e II. Em pacientes com estágio III a ultrassonografia hepática identificou metástase em 5,6% e a radiografia de tórax identificou 7.2% de metástase pulmonar. Estes dados são de um estudo retrospectivo Italiano que avaliou 516 pacientes com câncer de mama tratadas entre 1999 e 2003⁴.

Um estudo retrospectivo chinês, que incluiu pacientes com câncer de mama tratadas entre 2000-2010, encontrou menor incidência de metástase do que o estudo Italiano. Foram avaliadas 3.411 mulheres com câncer de mama e que tinham um estudo imunistoquímico que permitiu a determinação do tipo molecular de um universo inicial de 5.184 pacientes. O objetivo primário do estudo foi avaliar a importância do subtipo molecular na incidência de metástase encontrado nos exames de estadiamento. Todas as pacientes não apresentavam sintomas, nem alteração das transaminases e da fosfatase alcalina. Todas foram avaliadas com cintilografia óssea, ultrassonografia hepática e radiografia do tórax. Na suspeita de metástase na cintilografia, CT ou RM foram realizadas. E na suspeita de metástase hepática na US foi realizado CT abdome. Quando alterações na radiografia de tórax foram encontradas realizou-se CT ou RM. Os resultados mostrados abaixo, embora com um “p” significativo, a diferença absoluta nas taxas de incidência de metástase foi muito baixa⁵.

Incidência de metástase de acordo com o estadiamento

Estadiamento	Metástase óssea%	Metástase hepática %	Metástase pulmonar %
I	0.0	0	0.1
II	0.6	0.1	0.1
III	2.7 p<0.01	1.1 p<0.01	0.7 P<0.01

Incidência de metástase de acordo com o T

T	Metástase óssea%	Metástase hepática %	Metástase pulmonar %
T1	0.6	0.1	0.1
T2	0.9	0.3	0.2
T3	3.0	0.8	0.3
T4	6.7 p<0.01	2.7 p<0.01	2.7 p<0.05

Incidência de metástase de acordo com o subtipo molecular

Subtipo molecular	Metástase óssea%	Metástase hepática %	Metástase pulmonar %
Luminal A	1.4	0.1	0.2
Luminal B	0.7	0.1	0
Luminal B Her2+	2.5	1	0
Her2+ super-expresso	2.7	1.1	0.3
Triplo negativo(basal like)	0.9 p<0.05	0.9 p<0.01	0.9 p<0.05

Exames adicionais nos estádios I e II estão indicados se houver alteração na função hepática e fosfatase alcalina, alteração no exame físico abdominal e pélvico ou sintomas pulmonares. Neste cenário poderão ser solicitadas tomografias ou ressonâncias para avaliação, de acordo com o sintoma ou alteração laboratorial específica. A cintilografia óssea deverá ser solicitada somente se houver alteração na fosfatase alcalina ou dor óssea sugestiva de metástase.

Para as pacientes com estágio III, como a incidência de metástase é maior, está indicada CT de tórax, abdome superior e cintilografia óssea.(NÍVEL 2B).

O PET CT não está indicado no estadiamento de pacientes estágio I ,II e III operáveis. O PET CT é útil quando há suspeita de metástase ou outros exames foram inconclusivos ou duvidosos, especialmente em pacientes com doença localmente avançada ou com metástase. (NÍVEL 2B). O PET CT apresenta alta taxa de falso negativo para lesões subcentimétricas (<1cm) ou de baixo grau e uma alta taxa de falso positivo.

Recomendações de exames para rastreamento do câncer de mama

Estádio câncer de mama	Exames recomendados	Nível de evidência
I e II	Hemograma, TGO, TGO, fostase alcalina, uréia, creatinina, glicemia	IIB
III	Exames do estágio I e II CTde tórax e abdome superior Cintilografia óssea	IIB

Comentários: apesar da ansiedade de médicos e pacientes quanto à realização de exames, não há evidências para solicitação de exames de imagem no estadiamento de pacientes em estádios iniciais I e II, somente se houver sinais ou sintomas sugestivos de metástase.

Referências bibliográficas

1. Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2014 ;32(5):392-401.
2. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery .*Cancer* 1985 ;56(5):979-90.
3. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, Guarneri V, Partridge SC, Wright FC, Choi JH, Bhattacharyya M, Martincich L, Yeh E, Londero V, Houssami N. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis.*BMC Cancer* 2015 ;15:662.
4. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16(2):263-6.
5. Chen X, Sun L, Cong Y, Zhang T, Lin Q, Meng Q, Pang H, Zhao Y, Li Y, Cai L, Dong X. Baseline staging tests based on molecular subtype is necessary for newly diagnosed breast cancer.*J Exp Clin Cancer Res* 2014 ;33:28.

Preservação da fertilidade

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a gravidez após o tratamento do câncer de mama não aumenta o risco de recidiva¹.

A quimioterapia pode impactar na fertilidade das pacientes que desejam engravidar após o tratamento do câncer de mama, e estas devem receber orientação quanto à preservação da fertilidade. Devem ser encaminhadas para um especialista em reprodução humana para discutir as opções de congelamento de embrião ou óvulo. A gravidez durante o tratamento do câncer de mama deve ser evitada.

Para as pacientes que não desejarem ou sem indicação para congelamento de embrião ou óvulos deve-se oferecer o bloqueio com agonista do GnRH. Um estudo randomizado que recrutou 257 mulheres com câncer de RE negativo para receber goserelina antes e durante a quimioterapia, encontrou uma taxa de preservação ovariana após dois anos do término do tratamento de 8% e 22% no grupo sem e com goserelina, respectivamente.²(NÍVEL 1).

Uma revisão que incluiu cinco estudos randomizados e 15 retrospectivos, reportando os achados em 2038 pacientes que receberam análogo do GnRH durante a quimioterapia, encontrou uma taxa de preservação ovariana de 91% nas usuárias de GnRH e de 41% no grupo controle, com uma taxa de gravidez variando de 19-71% no grupo tratado³ (NÍVEL 1).

Referências bibliográficas

1. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton ALJ Natl Cancer Inst. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012;104(5):386-405.

2. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KSN . Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32.
3. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother* 2015 ;16(7):1009-20.

Carcinoma lobular *in situ*

O diagnóstico de carcinoma lobular *in situ* (CLIS) por biópsia com agulha grossa deve ser seguido de ressecção cirúrgica para afastar possibilidade de associação com carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma lobular invasor.

Os achados de pleomorfismo e necrose no espécime da biópsia por agulha grossa aumentam o risco de carcinoma lobular invasivo¹. Por outro lado o painel do NCCN(www.nccn.org) recomenda que o envolvimento de menos de quatro unidades lobulares ductais terminais no espécime de biópsia por agulha grossa deve ser manejado somente com seguimento mamográfico, desde que haja concordância entre os achados radiológicos e histológicos.

Na variante pleomórfica é recomendável a obtenção de margens livres na cirurgia².

O seguimento deve ser realizado com exame físico a cada 12 meses após o tratamento, e uma mamografia anual.(NÍVEL 2B).

A quimioprevenção com tamoxifeno 20mg/dia para pacientes na pré-menopausa e raloxifeno 60mg/dia ou inibidor da aromatase na pós-menopausa durante cinco anos deve ser oferecida para a paciente^{3,4}.(NÍVEL 1). Devendo-se considerar os riscos e os benefícios da quimioprevenção.

Pacientes de risco devem receber aconselhamento genético e testes genéticos de acordo com o risco.

Referências bibliográficas

1. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*

2008 ;21(10):1208-16.

2. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012 ;19(3):914-21.
3. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Kata-podi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG 3rd, Wade JL, Lippman SM. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013 ;31(23):2942-62
4. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel RE, von Minckwitz G, Bonanni B, Palva T, Howell A; IBIS-II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ;383(9922):1041-8.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

A avaliação inclui história, exame físico e mamografia. A patologia deve ser revisada por patologista com experiência em câncer de mama, e status dos receptores de estrogênio e progesterona deve ser determinado. Não é recomendada a pesquisa do HER 2 em pacientes com carcinoma *in situ*, pois não altera a conduta. Não se conhece o valor prognóstico do HER-2 em CDIS.

O papel da ressonância magnética no CDIS foi avaliada em uma meta-análise que avaliou 1007 pacientes que realizaram RM e 2.175 que não realizaram. A taxa de mastectomia inicial foi maior no grupo que realizou RM (OR 1.72, $p=0.012$), e não houve diferença na taxa de margens positivas entre os dois grupos.¹

Para o carcinoma ductal *in situ* o padrão é a ressecção segmentar com margens livres seguida de radioterapia na mama. Se o receptor de estrogênio e ou progesterona for positivo na imunohistoquímica a paciente deve receber 20mg/dia de tamoxifeno por 5 anos na pré-menopausa ou tamoxifeno ou inibidor na aromatase na pós-menopausa.

Em 25% dos casos de CDIS diagnosticados na biópsia por agulha grossa apresentam carcinoma invasivo no espécime cirúrgico. Neste caso, no pós-operatório, conduzir com o carcinoma invasivo primário.

Pacientes com CDIS em dois ou mais quadrantes devem submeter-se à mastectomia sem pesquisa de linfonodo sentinela (LNS).

Margens de 1 a 10mm são consideradas adequadas, e em margens menores que 1mm deve-se considerar a realização de boost no sítio cirúrgico (NCCN 2016). Não existem estudos randomizados que avaliaram o papel da margem na recorrência do CDIS. A clipagem do leito tumoral orienta melhor a realização do boost da radioterapia.

Estudos prospectivos mostram que a adição de radioterapia após ressecção do CDIS com margem livre diminui a recorrência local, mas não altera a sobrevida e a sobrevida livre de metástase à distância (NCCN 2016). A adição de radioterapia após tratamento conservador diminui o risco de recorrência em torno de 50%. Em pacientes abaixo de 50 anos de idade, a adição de boost no leito cirúrgico pode maximizar o controle local.

Após ressecção do CDIS uma radiografia do espécime deve sempre obtido para certificação da ressecção completa das microcalcificações e o estudo das margens no intraoperatório é mandatório. Existindo dúvida na ressecção completa da área de microcalcificação, uma mamografia no pós-operatório deve ser realizada assim que possível.

Não está indicado LNS em paciente com CDIS, exceto se for realizado mastectomia ou ressecção em áreas que possam comprometer uma futura pesquisa de linfonodo sentinela (tumor localizado no prolongamento axilar da mama).

O NCCN (2016) recomenda como opções para tratamento do CDIS: ressecção segmentar e radioterapia; mastectomia simples com ou sem reconstrução ou ressecção segmentar seguida de observação clínica. Não existe nenhuma evidência de benefício de sobrevida entre estas três opções de tratamento. A opção de não se adicionar radioterapia(RXT) em tratamento conservador da mama deve ser oferecida somente para pacientes consideradas de baixo risco.

Uma meta-análise que avaliou a recorrência em 10 anos de 9.391 pacientes CDIS demonstrou que a taxa de recorrência local(RL) foi de 27.8% quando se realizou somente biópsia, 25.5% no tratamento conservador da mama (TCM) sem adjuvância, 13.6% no TCM e radioterapia e 2.6% quando foi realizado mastectomia. A adição de tamoxifeno (TMX) ao TCM e radioterapia determinou uma taxa de recidiva como carcinoma invasivo de 4,7%, TCM e RXT 6.2% e em TCM e TMX sem RXT a recidiva foi de 11%. Ou seja, a adição de tamoxifeno ao TCM e RXT determina um ganho absoluto de 1,5% na diminuição

da recidiva de carcinoma invasivo. Este dado deve ser discutido com a paciente, já que o tamoxifeno apresenta efeitos adversos².

O NCCN recomenda a adição de tamoxifeno no CDIS em pacientes com RE + tratados com preservação da mama e radioterapia, naquelas com RE - o papel do tamoxifeno é desconhecido.

O seguimento após tratamento do CDIS é exame físico a cada seis/doze meses durante os primeiros 5 anos, depois anualmente. Mamografia deve ser realizada anualmente, e em pacientes que realizaram TCM, a mamografia deve ser realizada de 6 a 12 meses após o término do tratamento.

A recidiva local de CDIS após excisão sem tratamento adjuvante prévio, deve ser tratada com TCM e RXT. A recidiva após TCM e RXT deve ser tratada com mastectomia. E a recidiva local após mastectomia deve ser tratada com excisão e radioterapia. A recidiva como carcinoma invasivo deve receber tratamento sistêmico da mesma forma que um carcinoma invasivo recém-diagnosticado.

CONDUTA NO CDIS

	Cirurgia	Nível	Hormonioterapia	Nível	Margem	Seguimento
CDIS	RS + RXT	1	TMX 5 anos na pré-menopausa e TMX ou IA na pós menopausa em pacientes RE+	1	1-10mm adequada (nível 1) Menor que 1mm considerar boost(nível IIB)	Exame físico a cada 6-12 meses em 5 anos depois anual/MM anual
	RS sem RXT	2B				

RS : ressecção segmentar; RXT: radioterapia; TMX: tamoxifeno; IA: inibidor da aromatase; MM : mamografia.

Referências bibliográficas

1. Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2015 ;102(8):883-93.
2. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015 ;15:890.

Tratamento cirúrgico do câncer de mama

A cirurgia do câncer de mama tem como objetivo primordial atingir o equilíbrio entre: obtenção de margens livres, respeito aos princípios oncológicos do tratamento; preservação de parênquima mamário e resultado estético satisfatório.

Durante décadas, o tratamento cirúrgico padrão para o câncer de mama era a mastectomia radical modificada. Entretanto, depois que inúmeros estudos demonstraram que a cirurgia preservadora da mama seguida de radioterapia tem resultados oncológicos semelhantes (sobrevida) em comparação à mastectomia no tratamento do câncer de mama inicial (estádio I e II)¹⁻³, tem-se, sempre que possível, tentado oferecer a cirurgia conservadora; desde que um bom resultado estético possa ser alcançado. (NÍVEL 1)

É fundamental, quando indicado o tratamento conservador, a obtenção de margens cirúrgicas livres. Atualmente esse conceito é definido pela ausência de tumor na margem da tinta utilizada no histopatológico (com ou sem componente de CDIs).⁴

Quando a margem estiver comprometida, a re-excisão é indicada, sendo o limite da ressecção um resultado estético satisfatório. Habitualmente, a ressecção de 20% do parênquima mamário é considerado o limite para a realização da cirurgia conservadora. Entretanto, com a utilização de técnicas de oncoplastica e a possibilidade de simetrização simultânea em muitos casos, um maior volume pode ser ressecado e a mastectomia pode ser evitada.

A identificação das margens com uma boa orientação tridimensional (seja através de fios ou da utilização de tinta) é fundamental para melhor definição pelo patologista do status da margem.

A marcação do leito tumoral com clips metálicos após as ressecções locais tem sido estimulada para facilitar o planejamento radio-terápico e aumentar a precisão do boost, diminuindo a recidiva local.

Tratamento cirúrgico conservador da mama

Atualmente são consideradas contra indicações para tratamento conservador as seguintes situações :

- pacientes gestantes que vão necessitar de radiação durante a gravidez
- presença de microcalcificações difusas à mamografia por todo o parênquima mamário
- margens patológicas difusamente comprometidas
- carcinoma de mama em homens
- desejo da paciente

São consideradas contraindicações relativas :

- radioterapia prévia na mama ou na parede torácica
- pacientes portadoras de doenças ativas do tecido conectivo (escleroderma e lúpus)
- relação tumor / mama desfavorável
- presença de multicentricidade (dois ou mais focos de neoplasia na mesma mama, fora do segmento que compreende a lesão principal)
- margens focalmente comprometidas
- indisponibilidade de radioterapia complementar
- pacientes com possibilidade de acompanhamento incerto

Em 2002 o grupo Italiano (Veronesi) e o americano (Fischer) publicaram os resultados de vinte anos de acompanhamento das pacientes que se submeteram ao tratamento conservador no final da década de 70. Em ambos confirmou-se a segurança da cirurgia conservadora como tratamento loco regional do câncer de mama, não havendo diferença entre os grupos quanto à sobrevida global ou intervalo livre de doença ^{2,5}.

No final da década de 80, buscando-se melhorar ainda mais o resultado estético, começou-se a difundir o conceito de “cirurgia oncoplástica”, que consiste na aplicação dos conceitos da cirurgia

oncológica associados às técnicas de cirurgia plástica. Desta forma obtém-se um perfeito equilíbrio entre o tratamento da enfermidade e a obtenção de um excelente resultado estético no que se refere à simetria entre as mamas, além de permitir exérese tumoraes mais amplas do que a setorectomia comum.

Situações especiais

1. LESÕES RETROAREOLARES OU PRÓXIMAS DO COMPLEXO

Não há consenso da distância do CAP em que está contraindicado a preservação do mesmo. Entretanto, é fundamental um estudo histopatológico intraoperatório do resíduo do parênquima que fica colado ao CAP para atestar a ausência do tumor .

Estudos retrospectivos demonstram que a cirurgia conservadora do CAP tem menor índice de positividade do mesmo e menor taxa de recorrência em grupo de pacientes com tumores iniciais histologicamente favoráveis (Grau 1 e 2 , Her2 negativo, IVL negativa e Linfonodos negativos) ou neoplasias *in situ* que distam mais de 2 cm ⁶⁻⁷ .

Considera-se contraindicação pacientes com nítido envolvimento do CAP (Doença de Paget) , portadoras de descarga papilar associada à malignidade ou achados radiológicos suspeitos de envolvimento da aréola ou de tecidos subareolares.

Tratamento cirúrgico radical da mama

1. MASTECTOMIA SIMPLES

Ablação higiênica de tumores localmente avançados

Tratamento dos sarcomas

Recidivas do tratamento conservador

CDIS de mau prognóstico com componente extenso

2. MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE

Retirada de toda glândula mamária, cicatriz prévia quando presente, pele acima do tumor quando este é superficial e do CAP.

Técnica mais usada quando se realiza a reconstrução imediata.

BENEFÍCIO : preservação de quase todo o envelope cutâneo e do sulco inframamário; melhor resultado estético, melhor possibilidade de utilização de expansores e próteses

DESVANTAGEM : risco de isquemia , necrose e infecção do retalho com impacto em possível atraso no início da terapia adjuvante.

3. MASTECTOMIA POUPADORA DE PAPILA

Remove-se exclusivamente o parênquima mamário preservando-se toda a pele e o CAP. Estudos mostram que se trata de conduta oncollogicamente segura quando lesão a se encontra distante da papila e o exame intraoperatório mostra que a margem do leito areolo-papilar se encontra livre⁸. A taxa de recidiva no CAP fica em torno de 0 a 2 % quando as pacientes são bem selecionadas.

Tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado (CMLA)

Denominava-se CMLA tumores com edema ou ulceração cutânea , fixados à pele ou à parede torácica, com nódulos cutâneos difusos, linfonodos axilares fixos, linfonodos supraclaviculares ou edema de braço. Esses tumores eram considerados sem indicação de cirurgia de princípio e as pacientes candidatas à quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes.

Com a introdução do tratamento conservador, a definição de localmente avançado passou a incluir tumores operáveis, porém que necessitariam de mastectomia para o adequado controle local. Habitualmente tumores T3 maiores que 5 cm.

Portanto são considerados tumores localmente avançados : T3 e T4 com qualquer N ou como N2 ou N3 com qualquer T.

A quimioterapia neoadjuvante permite que tumores inicialmente inoperáveis sejam submetidos a mastectomia e que sejam submetidos a cirurgias conservadoras tumores que inicialmente seriam tratados com mastectomia de acordo com a resposta do tumor (taxas de respostas variam de 65 a 90%).

Chen et al. ⁹ demonstraram que o tratamento conservador, após neoadjuvância resultou em baixas taxas de recidiva, sendo que pacientes com doença N2 e N3 , tumores residuais maiores que 2 cm, tumores multifocais e com IVL tinham maiores taxas de recidiva.

O estudo NSABP-B18 randomizou pacientes com câncer de mama operáveis (T1-3/N0-1) para quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. A SG em 9 anos foi semelhante (69% versus 70%) e a SLD também (ambos 53%). Após 16 anos, a diferença de sobrevivência se mantinha estatisticamente não significativa. Houve, um número maior de cirurgias conservadoras no grupo submetido à quimioterapia pré-operatória (68 vs 60%), principalmente entre pacientes com tumores maiores que 5 cm ^{10,11}. Ainda nesse estudo , nas 683 pacientes submetidas à neoadjuvância , a taxa de resposta clínica objetiva foi de 79%, sendo 36% com resposta clínica completa e 13% com resposta patológica completa. As taxas de recidiva locais foram maiores (15 % em 5 anos) no grupo da neoadjuvância que realizou cirurgia conservadora mesmo com margens cirúrgicas livres, quando comparadas ao grupo com indicação inicial de cirurgia conservadora (7,9%). O único fator que foi capaz de prever aumento de sobrevivência global foi a resposta patológica completa (77 versus 87% em 5 anos) independente do tamanho tumoral, do comprometimento axilar ou da idade.

Em outro estudo (EORTC 10902) foram randomizados pacientes com câncer de mama estágio T1c a T4b para quimioterapia neo e adjuvante. Com acompanhamento mediano de 56 meses, a SG em 4 anos e a SLP não se mostraram diferentes entre os dois grupos¹².

É fundamental a marcação da área tumoral prévia na pele por meio de tatuagem ou intratumoral com cliques metálicos. Após a quimioterapia, deve-se reavaliar com exames de imagem (mamografia, ultrassom e ressonância). Estudos relatam concordância de resposta patológica com a palpação em 19%, com a mamografia em 26%, com a ultrassonografia em 35 % e com a RM em 71%.¹³ Mesmo com resposta clínica completa há focos microscópicos residuais. Logo a ressecção da área tumoral residual com margens livres está sempre indicada.

Algoritmo

Câncer de mama localmente avançado submetido à terapia neoadjuvante

- Resposta + relação favorável volume mama / tumor
Margens livres – Cirurgia conservadora
Margens comprometidas ou resultado estético ruim –
Mastectomia
- Falta de resposta ou progressão tumoral durante neoadjuvância
Mastectomia radical quando possível
- Resposta + alto risco para câncer de mama, multicentricidade ou contra-indicação à radioterapia
Mastectomia com reconstrução

Referências bibliográficas

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; 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 sur-

- vival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ;366(9503):2087-106.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ;347(16):1227-32.
 3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. 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.
 4. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M; Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1507-15.
 5. Fischer 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 (16): 1233-41.
 6. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T, Cothier-Savay I, Reyrol F. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2013 ;131(5):969-84.

7. Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013 ;70(4):435-7.
8. Rusby JE, Smith BL, Gui GP. Nipple-sparing mastectomy. *Br J Surg* 2010 ;97(3):305-16.
9. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-12.
10. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):96-102
11. Rastogi P; Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy : updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778.
12. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19:4224.
13. Soliman H, Gunasekara A, Rycroft M et al. Functional imaging using diffuse optical spectroscopy of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2605-14.

Estadiamento axilar

Introdução

A pesquisa do linfonodo sentinela (LNS) é padrão em pacientes com câncer de mama inicial. A taxa de identificação do LNS é alta (84 a 100%) e a taxa de falso negativo tem variado de 0 a 13%^{1,2}. Quando o LNS é negativo, no exame de congelação ou no HE, a linfonodectomia axilar não é necessária. A linfonodectomia axilar também não é necessária na presença de micro metástase ou até dois linfonodos comprometidos. Hoje, a melhor compreensão da biologia tumoral tem determinado a indicação de tratamento sistêmico cada vez mais pelas características do tumor primário³. Existe, portanto, uma tendência para o abandono do LNS em tumores em que o tratamento sistêmico esteja indicado pelas características (histológicas, imunoistoquímicas e painel gênico) do tumor primário.

Indicações

A pesquisa do LNS está indicada em todas as pacientes com carcinoma invasivo da mama sem metástase axilar (NÍVEL A), nos carcinomas *in situ*, quando estiver indicada uma mastectomia (NÍVEL 2B) e após quimioterapia neoadjuvante com axila clinicamente negativa inicialmente (NÍVEL 2A).

Na presença de axila clinicamente positiva realizar PAAF ou biópsia do linfonodo com clipagem do mesmo. Na eventualidade de quimioterapia neoadjuvante (QTNEO), o clip permite que se confirme o verdadeiro linfonodo que foi biopsiado e este seja examinado adequadamente.

A presença de cirurgia prévia na axila ou na mama não contraindica a pesquisa do LNS.

Como pesquisar o LNS

Pode ser realizada com injeção intradérmica de rádio traçadores e/ou azul patente. Nas grávidas não se deve utilizar o azul patente pelo risco de reações alérgicas.

Histologia do linfonodo sentinela

Será realizado por HE (consultar capítulo patologia)

Não há indicação de imunoistoquímica para LNS negativo, baseado nos resultados do ACOSOG Z0010⁴ que não demonstrou melhora na sobrevida global após seguimento de 6.3 anos em pacientes que realizaram imunoistoquímica após HE negativa em LNS.

CONTRAINDICAÇÕES

Presença de metástase axilar comprovada histologicamente.

Nestes casos, pode-se oferecer à paciente quimioterapia neoadjuvante e clipagem do linfonodo comprometido. Se a axila for negativa clinicamente e por exames de imagem após a quimioterapia a pesquisa do LNS pode ser realizada. O LNS deve ser radiografado para confirmar se o linfonodo clipado foi ressecado. Se o linfonodo clipado não for identificado, deve-se proceder à linfonodectomia axilar. Se o LNS(e/ou clipado) for negativo, não proceder a linfonodectomia axilar. Nestes casos oferecer um consentimento informado específico para a paciente.(NÍVEL III)

Em pacientes com reações alérgicas ao azul patente, este não deve ser utilizado.

Em pacientes com carcinoma inflamatório, pelo comprometimento dos linfáticos pela neoplasia, a pesquisa do LNS não deve ser realizada. As taxas de identificação do LNS são menores e a ocorrência de falsos negativos é inaceitavelmente alta⁵.

Complicações

A pesquisa do LNS sentinela determina uma taxa de complicação menor que a linfonodectomia axilar radical. As principais complicações são: seroma, infecção do sítio cirúrgico, linfedema e parestesia. A complicação mais temida é o linfedema do braço. Este ocorre em média em 6.3% (0-25%) após a pesquisa de linfonodo sentinela e 22.3% (11-57%) após linfonodectomia axilar radical⁶.

Conduta na presença de metástase no linfonodo sentinela

Pacientes com até 2 linfonodos sentinela positivo que recebam quimioterapia pós-operatória e radioterapia que inclua campos axilares, não necessitam de esvaziamento axilar (NÍVEL A).

. O estudo Z0011 demonstrou não haver benefício de sobrevida nas pacientes com câncer de mama invasivo que apresentaram metástase em até dois LNS no exame de congelação ou no HE. Foram randomizadas 891 pacientes com carcinoma ductal invasivo da mama com 5 cm ou menos e axila clinicamente negativa. Todas as pacientes se submeteram a tratamento conservador, quimioterapia adjuvante e radioterapia com campos tangenciais. Pacientes que apresentaram 3 ou mais LNS positivos, que receberam hormônio ou quimioterapia neoadjuvante foram excluídas. A sobrevida global e livre de doença foi semelhante nos dois grupos (biópsia do LNS versus linfonodectomia axilar). Com um seguimento mediano de 6.3 anos a sobrevida global e livre de doença foram respectivamente 91.8 versus 92.5 e 82,2% versus 83.9%⁷.

A atualização em 2016 do estudo Z0011 com seguimento mediano de 9.25 anos, não encontrou diferença na sobrevida livre de recorrência local entre os dois grupos (LNS versus esvaziamento axilar). A recorrência axilar foi de 0.5% no grupo do esvaziamento e de 1.5% no grupo LNS ($p= 0.36$)⁸. Em 2017 o estudo Z0011 foi atualizado quanto à sobrevida global e livre de doença com um seguimento mediano de 9.3 anos. A sobrevida global foi de 86.3% no grupo do

LNS versus 83.6% no grupo do esvaziamento axilar, sem diferença estatística. E a sobrevida livre de doença foi de 80.2% no grupo do LNS e 78.2% no grupo do esvaziamento axilar, sem diferença estatística também⁹.

O segundo estudo foi o IBCSG 23-01, que randomizou 934 pacientes com carcinoma invasivo de mama menor que 5 cm e com LNS com envolvimento microscópico menor que 2 mm. As pacientes foram aleatorizadas para receber ou não linfonodectomia axilar. A maioria das pacientes apresentava tumor T2 (67%). Cirurgia conservadora foi realizada em 75% dos casos, 85% eram RE+ e 67% apresentavam metástase linfonodal menor que 1 mm. A sobrevida livre de doença em 5 anos, com um seguimento mediano de 49 meses, foi de 87.3 e 88.4%, no grupo que se submeteu à linfonodectomia e LNS, respectivamente¹⁰.

O estudo AMAROS¹¹ randomizou pacientes com câncer de mama com até 5cm de diâmetro e axila clinicamente negativa, para se submeter à radioterapia axilar ou linfonodectomia axilar na presença de LNS positivo. As pacientes se submeteram a tratamento conservador ou mastectomia. A radioterapia axilar foi realizada antes da quimioterapia(80% das pacientes receberam quimioterapia). A hormônio terapia foi dada a 79 e 77% das pacientes no grupo esvaziamento e radioterapia, respectivamente. Com um seguimento de 5.1 anos ocorreram duas recidivas axilares em cada grupo. A sobrevida livre de recorrência foi 86,9 e 82.7%, e sobrevida global 93.3 e 92.5%, no grupo com esvaziamento e no grupo com radioterapia, respectivamente. Sintomas no braço homolateral à cirurgia foram relatados por 23% das pacientes no grupo esvaziamento e 11% no grupo da radioterapia, no entanto não houve diferença na qualidade de vida.

Embasados nestes estudos, recomendamos não realizar linfonodectomia axilar em paciente com carcinoma invasivo da mama e axila clinicamente negativa, candidatas a tratamento conservador da mama, e que apresentem metástase em até 2 LNS no HE (NÍVEL A).

As mesmas devem receber radioterapia pós-operatória com campos tangenciais conforme protocolo do ACOSOG se até dois linfonodos comprometidos e radioterapia na axila se três linfonodos comprometidos, conforme protocolo AMAROS¹¹ (NÍVEL A).

Para as pacientes mastectomizadas com até dois linfonodos comprometidos a conduta ainda não está definida, sendo sugerido a radioterapia axilar conforme AMAROS ou esvaziamento axilar (NÍVEL 3).

Em 2017 foram publicados os resultados do estudo OTOASOR, que randomizou 474 pacientes com carcinoma de mama até 3 cm de diâmetro e com axila clinicamente negativa mas com LNS positivo a receber esvaziamento axilar ou radioterapia na axila. No grupo de esvaziamento axilar 38% das pacientes apresentaram linfonodo positivo além do LNS. Com um seguimento de 97 meses a recidiva axilar foi de 2 e 1.7% no grupo esvaziamento e radioterapia, respectivamente. A sobrevida global e livre de doença em oito anos foi de 77.9 versus 84.8% e 72.1 versus 77.4, no grupo esvaziamento axilar e radioterapia, respectivamente¹².

Lns após quimioterapia neoadjuvante

• Axila negativa

A pesquisa do LNS após QTNEO em pacientes com axila clinicamente negativa apresenta uma taxa aceitável de falso negativo (6%) de acordo com uma meta-análise publicado em 2016 (NÍVEL A). Foram avaliadas 1.456 pacientes que se submeteram à linfonodectomia axilar após pesquisa de LNS, a taxa de identificação do LNS foi de 96% e o valor preditivo negativo foi de 98%. Na análise de subgrupos não se encontraram diferenças nas taxas de identificação do LNS quando diferentes métodos de mapeamento foram utilizados e taxa de falso negativo foi igual utilizando ou não estudo imunoistoquímico do LNS¹³.

Recomendamos não esvaziar a axila na presença de linfonodo sentinela negativo após QTNEO, se o LNS for positivo ou não for identificado realizar linfonodectomia nível I e II (NÍVEL 2B).

Axila positiva

O tratamento padrão da axila para pacientes com metástase axilar antes da quimioterapia é a realização da linfonodectomia axilar (NÍVEL A).

No entanto evidências recentes demonstram que o pesquisa do LNS é uma alternativa para pacientes que tenham resposta completa na axila após a QTNEO (NÍVEL 2B).

Uma meta-análise¹⁴ que incluiu 3.398 pacientes que se submeteram à pesquisa do LNS após QTNEO em axila positiva, encontrou uma taxa de falso negativo (FN) de 13%(variando de 10.8-15.6) e com um identificação do LNS em 90.9% dos casos. Reposta patológica completa na axila variou de 21.5 a 83.9%. A diminuição da taxa de falso negativo ocorreu com a utilização dos dois marcadores(radiotraçador e corante); utilização de clip para marcar o linfonodo positivo(FN 1.4 a 6.8%); marcação do linfonodo positivo com iodo (FN 0-7%); estudo imunoistoquímico quando o LNS foi negativo; e quando mais de 3 LNS foram ressecados (não linfonodos aleatórios,mas LNS verdadeiros). As pacientes com doença N1 tiveram maior taxa de resposta quando comparadas à doença N2/N3.

Dois estudos estão em andamento para avaliar o valor da radioterapia versus esvaziamento axilar em pacientes com axila positiva após QTNEO (ALLIANCE A011202 trial). O outro (NSABP B 51/ Radiation therapy oncology group 1304 trial) foi desenhado para avaliar pacientes com resposta completa na axila após QTNEO para cirurgia versus esvaziamento, está incluindo tanto pacientes com tratamento conservador quanto com mastectomia).

Colocação de Clip no linfonodo axilar positivo antes da quimioterapia

Pacientes que apresentam axila positiva antes da QT (PAAF ou biópsia) pode ser colocado clip no linfonodo comprometido e se durante a cirurgia houver coincidência do LNS com o linfonodo clipado e não houver doença no exame de congelação, a linfonododectomia axilar pode ser omitida, pois a taxa de falso negativo é inferior a 10% (NÍVEL 2B). Se o linfonodo clipado não for localizado realizar a linfonodectomia axilar.

Dois estudos prospectivos dão suporte a esta recomendação. O primeiro avaliou a taxa de falso negativo da clipagem do linfonodo axilar comprometido após a realização da quimioterapia neoadjuvante em 208 pacientes. A taxa de falso negativo foi de 4.2% quando o linfonodo clipado foi retirado. Quando o LNS foi ressecado, a taxa de falso negativo foi de 10.1%, no entanto quando se associou o LNS e à ressecção do linfonodo clipado, o falso negativo foi de 1.4%¹⁵.

O estudo ACOSOG Z1071¹⁶ em que foi também avaliado o desempenho da marcação com clip do linfonodo marcado após quimioterapia neoadjuvante, a taxa de falso negativo foi de 6.8% quando o linfonodo clipado correspondia ao LNS. Quando o linfonodo clipado não correspondia ao LNS, a taxa de falso negativo foi de 19%. Nos casos em que não foi colocado clip ou o linfonodo clipado não foi localizado, a taxa de falso negativo d 13.4 e 14.3, respectivamente .

Lns em câncer de mama em homem

Por ser uma doença rara, não existem estudos randomizados para responder à questão de realizar ou não linfonodectomia axilar na presença de metástase em até três LNS em pacientes do sexo masculino. Extrapolando dados do ACOSOG Z0011 e do AMAROS,

recomendamos oferecer esta conduta para pacientes do sexo masculino com até 3 linfonodos comprometidos(NÍVEL 2C).

Dados obtidos de estudos retrospectivos suportam os mesmo critérios para indicação de biópsia de LNS em homens com câncer de mama. Se axila for clinicamente negativa, indicar pesquisa do LNS e, se o mesmo for negativo, não proceder à linfonodectomia axilar¹⁷ (NÍVEL 2B).

Lns da cadeia mamária interna

A exploração do LNS da cadeia mamária interna é controversa, e a drenagem para ela pode ocorrer em até um terço dos casos de câncer de mama, principalmente se a injeção do rádio fármaco for intratumoral e o tumor estiver localizado nos quadrantes mediais da mama. Se ocorrer migração somente para esta cadeia, o LNS deve ser retirado, se houver equipe com experiência com esta técnica(NÍVEL 2).

Lns na mastectomia redutora de risco

Em uma meta-análise¹⁸ que incluiu 2.708 mastectomias profiláticas, a taxa de câncer oculto foi 1.8% e somente 1.2% tinha linfonodo sentinela positivo. Sendo que a maioria dos casos ocorreram em pacientes que tinham câncer de mama contralateral localmente avançado.(NÍVEL 2B)

Não existe indicação para pesquisa de LNS sentinela de rotina em pacientes que irão se submeter à mastectomia redutora de risco.

Lns após recidiva tto conservador

É possível realizar uma segunda pesquisa de LNS sentinela. Portanto, em casos de recidiva após tratamento conservador, a biópsia do LNS pode ser repetida (NÍVEL 2B). A radioterapia parece não interferir na taxa de detecção do LNS.

Um estudo multicêntrico¹⁹ que avaliou 536 pacientes com cân-

cer de mama recidivado localmente a taxa de identificação da repetição do LS foi de 62.1% e a injeção de mais 180MBq do radiotraçador esteve associada à maior taxa de identificação (NÍVEL 2B).

Lns após mamoplastia de aumento e de redução

Séries retrospectivas demonstram taxas de detecção de LNS após mamoplastias, tanto de aumento como de redução, semelhantes às pacientes sem cirurgias. Portanto, deve ser realizada a pesquisa de LNS nas pacientes com antecedente de mamoplastias estéticas que posteriormente apresentaram câncer de mama invasivo²⁰.

Omissão de cirurgia axilar em pacientes com axila clinicamente negativa (nccn 2017²¹)

Pacientes com tumores de bom prognóstico

Pacientes em que o tratamento sistêmico esteja determinado pelo tumor primário

Pacientes idosas

Pacientes com comorbidades significativas

Referências bibliográficas

1. Miltenburg Dm, Miler C, Karamlou TB, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Surg Res. 1999;84:138-142
2. Fraile M, Rull M, Julian FJ, et al . Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients:an approach to its validity. Ann Oncol. 2000;11:701-705
3. Abrams Js. Adjuvant therapy for breast cancer- results from the USA consensus conference. Breast Cancer. 2001; 8 (4): 298-304

4. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, Abati A, Cote R. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011 27;306(4):385-93.
5. HIDAR S, BIBI M, GHARBI O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Surg* 2009 ; 7 (3):272-5.
6. Shaitelman SE, Cromwell KD, Rasmussen JC, Stout NL, Armer JM, Lasinski BB, Cormier JN. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015 ;65(1):55-81
7. GIULIANO AE, HUNT KK, BALLMAN KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *JAMA* 2011; 305 (6):569-576.
8. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Morrow M, Hunt KK. 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) ACOSOGZ0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016 ;264(3):413-20
9. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive

Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 318(10):918-926

10. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297-305.. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2013 ;14(7):e254.
11. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 ;15(12):1303-10.
12. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, Gyorffy B, Kasler M, Matrai Z. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017 . pii: S0748-7983(17)30038-0.

13. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 ;11(9):e0162605.
14. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* 2016 ;212(5):969-981.
15. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016 ;34(10):1072-8.
16. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016 ;263(4):802-7.
17. FLYN LW, PARK J, PATIL SM ,et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206(4): 616-21.

18. Nagaraja V, Edirimanne S, Eslick GD. Is Sentinel Lymph Node Biopsy Necessary in Patients Undergoing Prophylactic Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast J* 2016 ;22(2):158-65.
19. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, van Riet YE, Roumen RM, Luiten EJ, Rutgers EJ, Wyndaele D, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Improving the Success Rate of Repeat Sentinel Node Biopsy in Recurrent Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 ;22 Suppl 3:S529-35.
20. KILUK JV, KAUR P, MEADE T ,et al. Effects of prior augmentation and reduction mammoplasty to sentinel node lymphatic mapping in breast cancer. *Breast J* 2010; 16 (6): 598-602.
21. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (4.3.2017)

Carcinoma inflamatório da mama

Introdução

O carcinoma inflamatório da mama (CIM) é um câncer de mama, na maioria das vezes um carcinoma ductal invasivo, que apresenta uma evolução clínica com características incomuns, graves e de evolução rápida, em semanas ou meses.

Queixas e Exame Físico

A paciente com CIM habitualmente apresenta desconforto mamário de aparecimento recente com aumento de volume da mama, associado a edema e vermelhidão.

O exame físico apresenta edema de pele (casca de laranja) e acentuado eritema que compromete, pelo menos, um terço do relevo mamário. O que define este diagnóstico são os achados clínicos supracitados. Só êmbolos linfáticos dérmicos não são suficientes para o diagnóstico, mas definem melhor esta condição clínica.

Diagnóstico

- Mamografia: Pode ser útil, mas o grande tamanho da mama, a densidade aumentada, a dor e o desconforto não fazem deste exame um procedimento essencial em CIM. Pode ser útil no estudo da mama oposta.
- US da Mama: A ultrassonografia é um procedimento indicado não só na avaliação da mama e axila, mas, principalmente, na orientação da(s) área(s) a ser(em) biopsiada(s).
- RM das mamas: Alta sensibilidade para demonstrar lesões mamárias. Pode ser útil, em algumas situações, para orientar biópsias.

- **Biópsia:** A confirmação de carcinoma invasivo é obrigatória. A core biopsy de áreas selecionadas pelo US e a biópsia cutânea com punch (de espessura total) é o padrão. Eventualmente, pode ser necessário PAAF e/ou core biopsy de linfonodos axilares suspeitos ou, mais raramente, biópsia incisional da mama
- **Imunoistoquímica:** Os receptores hormonais dos CIM são, mais frequentemente, negativos. São triplo negativos em cerca de 50%, HER 2 positivos em 40% e, a maioria, de alto grau.

Avaliar a extensão da doença

CT do tórax, abdome e pelve (Categoria 2B)

Cintilografia óssea (categoria 2b)

PET/CT (Categoria 2B)

Tratamento

Quimioterapia neoadjuvante: No tratamento multimodal do CIM, a QT é o primeiro e mais importante procedimento, além de ser o único com impacto sistêmico e aumento de sobrevivência. Esquemas de Antraciclinas e Taxanos são os mais usados. HER2 superexpresso deve receber terapia alvo-HER2.

CIRURGIA: A indicação cirúrgica após a QT precisa que haja regressão do edema, da vermelhidão cutânea e haja possibilidades de margens cirúrgicas livres. O padrão atual é a mastectomia radical modificada, sem reconstrução imediata. Biópsia do linfonodo sentinela em CIM é contra indicada.

RADIOTERAPIA: A radioterapia para o plastrão, axila, regiões infra e supra claviculares é o padrão. Quando o edema e a vermelhidão não regredirem de forma significativa, após a QT NEO, pode ser tentada uma radioterapia pré-operatória.

HORMONOTERAPIA: Se os receptores hormonais forem positivos, a hormonoterapia deve ser indicada após a RXT.

Terapias loco-regionais, como cirurgia e radioterapia, aumentam o controle local, mas ainda sem evidência clara de aumento de sobrevida.

Prognóstico

Mesmo com o tratamento multimodal atual (QT NEO + Cirurgia + RXT) a sobrevida mediana do CIM é ainda inferior há 4 anos.

Referências bibliográficas

1. Sobin, L.H. and Compton, C.C. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010; 116: 5336–5339
2. Anderson WF, Schairer C, Chen BE, HanceKW, Levine PH. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Diseases* 2005; 22:9-23.
3. Bertucci F, Ueno NT, Finetti P, et al. Gene expression profiles of inflammatory breast cancer: correlation with response to adjuvant chemotherapy and metastasis-free survival. *Ann Oncol* 2014; 25(2):358-365.
4. Chang, S., Parker, S.L., Pham, T., Buzdar, A.U., and Hursting, S.D. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975–1992. *Cancer* 1998; 82: 2366–2372

5. Fouad TM, Kogawa T, Reuben JM, Ueno NT. The role of inflammation in inflammatory breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2014; 816:53-73.
6. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* .2005; 97(13):966-975.
7. Li BD, Sicard MA, Ampil F, et al. Trimodal therapy for inflammatory breast cancer: a surgeon's perspective. *Oncology* 2010;79(1-2):3-12.
8. Masuda H, Brewer TM, Liu DD, et al. Long-term treatment efficacy in primary inflammatory breast cancer by hormonal receptor- and HER2-defined subtypes. *Ann Oncol* 2014; 25(2):384-91.
9. Merajver SD, Sabel MS. Inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
10. Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: A Cancer Clin* 2010; 60(6):351-375.
11. Rueth NM, Lin HY, Bedrosian I, et al. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2014; 32(19):2018-24.
12. Schairer C, Li Y, Frawley P, Graubard BI, et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(18):1373-1384.

13. Tsai CJ, Li J, Gonzalez-Angulo AM, et al. Outcomes after multidisciplinary treatment of inflammatory breast cancer in the era of neoadjuvant HER2-directed therapy. *Am Clin Oncol* 2015; 38(3):242-247.
14. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116(11 Suppl):2758-9.
15. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V, et al. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. *The Oncologist* 2012; 17(7):891-9.

Câncer de Mama em Homens

Câncer de Mama em Homens (CMH) é uma doença rara que corresponde a <1% de todos os cânceres de mama e <1% dos cânceres que acometem homens^{1,4}. No entanto, assim como o câncer de mama em mulheres, o CMH tem apresentado aumento em sua incidência nos últimos anos^{1,4}. Apresenta ainda maior mortalidade quando comparado ao câncer de mama em mulheres, grande parte em razão do diagnóstico tardio².

Fatores de risco

São fatores de risco desordens no balanço hormonal com excesso de estrogênio e deficiência de testosterona¹ (alterações testiculares, doenças hepáticas, obesidade, Síndrome de Klinefelter[XXY], uso de estrógenos exógenos e anti-androgênios^{1,2}, exposições ocupacionais a radiação ionizante, fatores ambientais (álcool) e fator de risco genético, como história familiar de câncer de mama e mutação de genes relacionados ao câncer de mama como BRCA^{1,5}.

No contexto do aconselhamento genético, a mutação da linha germinal BRCA2 conduz a um aumento de 100 vezes no risco de câncer da mama em portadores masculinos desta mutação, enquanto esta associação é menos estabelecida para a mutação BRCA1. O risco cumulativo de câncer de mama para portadores de mutação BRCA1 do sexo masculino aos 70 anos de idade é de 1,2% comparado com 6,8% para portadores de mutação BRCA2⁵. Os Pacientes devem receber aconselhamento genético bem como seus parentes de primeiro, segundo e terceiro grau.

O carcinoma ductal invasivo é o mais frequente (85-90% dos casos)^{1,2,4}. Cerca de 65 a 90% dos CMH apresentam receptores de estrogênio e progesterona positivos^{1,4}.

Tratamento

A mastectomia associada à biópsia do linfonodo sentinela é o tratamento de eleição (NÍVEL 2B). Na presença de linfonodo sentinela negativo a axila não deverá ser esvaziada. Na presença de linfonodo sentinela comprometido realizar esvaziamento axilar nível I e II, o nível III só deverá ser esvaziado se houver suspeita macroscópica. Se não ocorrer identificação do LNS, proceder à linfonodectomia axilar nível I e II. (NÍVEL 2B)

O tratamento conservador para casos iniciais associado à LNS pode ser realizado para os tumores localizados longe do CAP. Exame de congelação com margem negativa são requeridos. Série retrospectiva mostrou taxas de sobrevividas semelhantes à mastectomia. Radioterapia na mama está indicada quando se realiza tratamento conservador⁶. (NÍVEL 2B)

O tamoxifeno é a droga de eleição para tratamento hormonal nos pacientes com expressão de receptores hormonais em todos os estádios da doença^{1,2} (NÍVEL 2A)

Outras modalidades de tratamento incluem quimioterapia, radioterapia e quimioterapia neoadjuvante a ser oferecidas baseadas no estadiamento da doença².

Referências bibliográficas

1. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010; 73, 141–155.
2. Javidiparsijani S, Rosen LE, Gattuso P. Male Breast Carcinoma: A Clinical and Pathological Review. *Int Surg Pathol*. 2016; 1–6.
3. Fentiman I S. Male breast cancer is not congruent with the

female disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* .2016;101, 119–124.

4. Giunta G, Rossi M, Toia F, Rinaldi G, Cordova A. Male breast cancer: Modified radical mastectomy or breast conservation surgery? A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2017; 30: 89–92.
5. Banys-Paluchowski M, Burandt E, Banys J, Geist S, Sauter G, Krawczyk N, Paluchowski P. Male papillary breast cancer treated by wide resection and latissimus dorsi flap reconstruction: A case report and review of the literature. *World J Clin Oncol* 2016 ; 7(5): 420–424.
6. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male-Breast Cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16(2):101-4

Tumor Phyllodes da Mama

Aspectos Clínicos

O tumor phyllodes histologicamente pode ser benigno, borderline ou maligno. São lesões raras com uma incidência inferior a 1% de todas as neoplasias da mama. Os benignos são mais frequentes, com uma incidência de 35 a 64% e os malignos correspondem a cerca de 25% dos casos.

A Síndrome de Li-Fraumeni é o único fator, etiológico ou predisponente, conhecido relacionado com Tumor Phyllodes.

Diagnóstico

A suspeita de um tumor phyllodes, em vez de um fibroadenoma, baseia-se em características clínicas, como tamanho maior do tumor (>3 cm) e na apresentação de um crescimento mais rápido.

Aproximadamente 20% dos tumores phyllodes apresentam-se como uma massa não palpável, lobulada, semelhante ao fibroadenoma, identificada na mamografia de screening.

Ressonância magnética das mama não está indicada de rotina, apenas em situações muito específicas, com suspeita de invasão da parede torácica para tumores localmente avançados.

Core biopsy e biópsia excisional são o padrão para o diagnóstico de uma lesão suspeita.

Tratamento

Os tumores phyllodes devem ser completamente excisados. A dissecação dos linfonodos axilares não é necessária. A radioterapia adjuvante pode beneficiar tumores limítrofes ou malignos, mas não benignos. A quimioterapia é reservada para tumores malignos gran-

des, de alto risco ou recorrentes. A terapia hormonal não é usada para tratar tumores phyllodes. Dada a raridade da doença, os princípios de tratamento baseiam-se principalmente em séries retrospectivas e relatos de casos.

A cirurgia do tumor phyllodes é a ressecção completa da lesão com margem livre igual ou maior de 1 cm. Mastectomia não é a meta, mas, em tumores maiores, para ser alcançada a ressecção completa com margem de pelo menos 1 cm, a mastectomia pode ser uma consequência.

Séries retrospectivas têm demonstrado que margem menor que 1 cm não está associado ao aumento de recidiva (Onkendi et al.), e nestes cenários deve-se levar em consideração a morbidade de uma reoperação que poderá resultar em mastectomia

Margens positivas ocorrem, frequentemente, quando os tumores phyllodes são diagnosticados erroneamente como fibroadenomas e são enucleados ou localmente excisados sem atenção às margens. Uma margem positiva requer reoperação.

O envolvimento axilar em tumores phyllodes é muito raro, assim, cirurgia axilar é raramente indicada.

Não se indica radioterapia (RXT) adjuvante para pacientes com tumores benignos phyllodes que são amplamente excisados. RXT adjuvante para pacientes com tumores limítrofes ou malignos, após a excisão cirúrgica é controverso, porém não há dados prospectivos aleatorizados que apoiem o uso do tratamento radioterápico para o tumor phyllodes. Pode reduzir a recidiva local, mas não se demonstrou nenhum impacto na sobrevida. “No entanto, no contexto em que uma recorrência adicional criaria uma morbidade significativa (por exemplo, recidiva da parede torácica após a mastectomia), a radioterapia pode ser considerada, seguindo os mesmos princípios que são apontados para o tratamento do sarcoma de tecidos moles” (NCCN 2016). Na prática clínica, a utilização de RXT adjuvante para tumores phyllodes parece ser modesta.

A quimioterapia adjuvante ainda é mais controversa, após operações corretamente realizadas, não reduz o risco de recorrência da doença.

Não existem dados convincentes, até o momento, para recomendar qualquer tratamento adjuvante após a cirurgia padrão para tumor phyllodes.

Recidivas locais, sempre que possível, devem ser reoperadas com os mesmos princípios iniciais, margem livre. Nestas situações, considerar radioterapia pós-operatória (Nível de Evidência 2B). Metástases à distância, considerar os protocolos para sarcomas de partes moles.

Prognóstico

Em análises multivariadas, idade jovem (<35 anos), a presença de necrose e margens cirúrgicas positivas foram associadas com um aumento significativo do risco de eventos phyllodes-relacionados. Transformação ou recidiva de tumor phyllodes benigno ou borderline em maligno é evento bem documentado.

O risco de recorrência local é independente da histologia, embora os eventos sejam mais frequentes nos tumores malignos e limítrofes do que no grupo benigno. A incidência cumulativa de óbitos em 10 anos, em algumas séries de tumores phyllodes, é de cerca de 2,5%.

O seguimento deve ser realizado anualmente com mamografia para pacientes acima de 35 anos e ultrassonografia complementar se necessário. Para pacientes com menos de 35, anos o seguimento deve ser com US anual.

Referências bibliográficas

1. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89:1502.
2. Tavassoli FA, Devilee P. and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: World Health Organization - Classification of Tumours, IARC Press, Lyons 2003.99.
3. Reinfuss M, Mituś J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77:910.
4. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, et al. Phyllodes tumor of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000; 66:360.
5. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71:3020.
6. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967; 20:2090.
7. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2961.
8. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, et al. Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast* 2009; 18:165.
9. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20:4621.
10. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of

- the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:324.
11. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107:2127.
 12. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *ArchSurg* 1999; 134:487.
 13. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology* 2006; 241:702.
 14. Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, et al. Benign phyllodes tumor of the breast: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:187.
 15. Tan H, Zhang S, Liu H, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol* ;2012; 81:e62.
 16. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J ClinPathol* 2006; 59:454.
 17. Macdonald, O.K., Lee, C.M., Tward, J.D. et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer*. 2006; 107: 2127–2133.
 18. The World Health Organization. The World Health Organization histological typing of breast tumors – second edition. The World Organization. *American Journal of Clinical Pathology*. 1982; 78: 806–916.
 19. Treves, N. and Sunderland, D.A. Cystosarcoma phyllodes of

- the breast: a malignant and a benign tumor; a clinicopathological study of seventy-seven cases. *Cancer*. 1951; 4: 1286–1332
20. Norris, H.J. and Taylor, H.B. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes: analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1967; 20: 2090–2099.
 21. Pietruszka, M. and Barnes, L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathological analysis of 42 cases. *Cancer*. 1978; 41: 1974–1983.
 22. Reinfuss, M., Mitus, J., Duka, K., Stelmach, A., Rys, J., and Smolak, K. The treatment and prognosis of patients with phylloides tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*. 1996; 77: 910–916.
 23. Salvadori, B., Cusumano, F., Del Bo, R. et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532–2536.
 24. Ward, R.M. and Evans, H.L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1986; 58: 2282–2289.
 25. Cohn-Cedermark, G., Rutqvist, L.E., Rosendahl, I. et al. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991; 68: 2017–2022.
 26. Moffat, C.J., Pinder, S.E., Dixon, A.R. et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995; 27: 205–218.
 27. Soumarova, R., Seneklova, Z., Horova, H. et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes—treatment results. *Arch Gynecol Obstetrics*. 2004; 269: 278–281.
 28. Staren, E.D., Lynch, G., Boyle, C., Witt, T.R., and Bines, S.D. Malignant cystosarcoma phyllodes. *The American Surgeon* 1994; 60: 583–585.

29. Zurrida, S., Bartoli, C., Galimberti, V. et al. Which therapy for unexpected phyllode tumor of the breast?. *European Journal of Cancer* 1992; 28: 654–657.
30. Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, Harmsen WS, Ballman KV, Hieken TJ. Surgical treatment of borderline and malignant phyllodes tumors: the effect of the extent of resection and tumor characteristics on patient outcome. *Ann Surg Oncol* 2014 Oct;21(10):3304-9.

Doença de Paget

A doença de Paget da mama é um tipo de tumor que acomete a aréola e/ou mamilo, representando 0,5 a 4,3% de todos os casos de carcinoma mamário. Pode apresentar-se de forma assintomática ou associada à hiperemia e eczema. A média de idade das pacientes acometidas varia entre 26 e 88 anos, mas o pico de incidência ocorre entre 60 e 70 anos de idade. Aproximadamente 85 a 90% dos casos apresentam associação com carcinoma *in situ* ou carcinoma infiltrativo.

Aproximadamente 50 % dos casos de doença de Paget ocorrem com massa palpável, quando, frequentemente, a doença está associada a um carcinoma infiltrante. Nesses casos, tem sido relatado comprometimento axilar em 45 a 66%. Nos casos sem nódulo palpável, observa-se associação com carcinoma ductal *in situ* em aproximadamente 90% dos casos. Entretanto, mesmo na ausência de nódulo palpável, pode-se observar até 40% de associação com carcinoma invasor, com comprometimento axilar em 5 a 13%. Embora bastante raro, pode ocorrer em homens.

Tratamento

Com base no NCCN (Nível 2A) devem-se seguir seguintes orientações:

Na suspeita clínica da doença de Paget, realizar exame clínico da mama e mamografia bilateral de diagnóstico; ultrassonografia, se necessário.

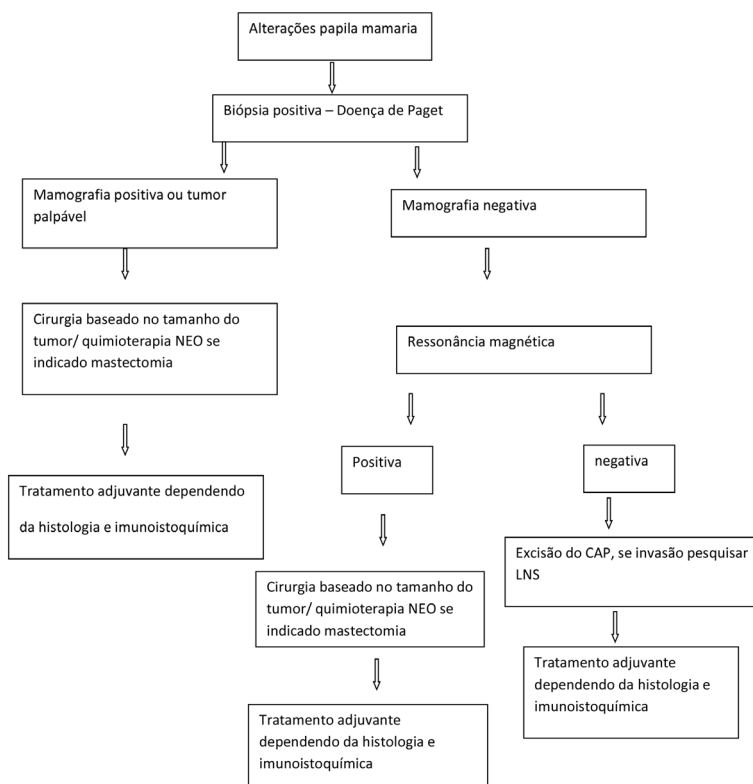
Se o exame for positivo (eczema de mamilo ou areolar, úlcera, sangramento ou coceira) ou imagem positiva para lesão mamária, seguir com biópsia da lesão mamária e biópsia cutânea de espessura total do CAP envolvido.

Se tiver DCIS de mama e CAP com Paget, seguir conduta de tratamento para CDIS.

Se câncer de mama invasivo e CAP com Paget, seguir conduta de tratamento para carcinoma invasivo de mama.

Se a biópsia de mama for negativa para câncer e CAP positivo para Paget, considere Ressonância Magnética e amostragem de tecido, caso seja localizada alguma lesão. Centralectomia incluindo CAP com congelação intraoperatória das margens associada à radioterapia na mama ou Mastectomia total + biópsia de linfonodo sentinela com ou sem reconstrução mamária ou centralectomia incluindo o CAP com ou sem biópsia do linfonodo sentinela e radioterapia na mama (Nível 2B).

Tratamento sistêmico de acordo com as características histopatológicas e biologia do tumor.



Referências bibliográficas

1. NCCN (nccn.gov)
2. Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease.Br J Surg 2015 ;102(10):1167-74.
3. Trebska-McGowan K1, Terracina KP1, Takabe K.Update on the surgical management of Paget's disease.Gland Surg 2013 Aug 1;2(3).

Carcinoma oculto de mama

Carcinoma oculto de mama apresenta-se como adenopatia axilar isolada na ausência de tumoração mamária palpável ou radiologicamente evidente.

Tem uma incidência entre 0,3% a 1% e tende a diminuir com a melhoria da qualidade dos exames de imagens.

Na investigação, a mamografia de alta resolução só consegue identificar o tumor em 7% a 29% dos casos.

A Ressonância Magnética tem se mostrado o exame mais importante, quando uma revisão da mamografia e do ultrassom são inconclusivas, podendo localizar o tumor de 36 a 100% das vezes, podendo-se realizar biópsia guiada por RM ou second look ecográfico.

Cintilografia mamária e PET ainda têm evidência limitada pelo alto custo e limitações da resolução espacial das imagens¹.

A Mastectomia com linfadenectomia axilar, seguido ou não de reconstrução imediata e radioterapia pela extensão de doença axilar é uma das opções terapêuticas. Mesmo assim, 1/3 das pacientes continuam sem diagnóstico do tumor primário. Embora a sobrevida não melhore após mastectomia e o prognóstico é definido pelo número de linfonodos comprometidos e características biológicas do tumor.

Quando o tumor é localizado pela RM, o tratamento segue as indicações habituais de cirurgia conservadora ou mastectomia de lesões invasivas.

A mastectomia seguida de radioterapia e a radioterapia exclusiva na mama, após dissecação axilar, tem apresentado resultados equiparáveis em relação à sobrevida global, embora todos os trabalhos sejam retrospectivos.

Uma meta-análise que avaliou recidiva e sobrevida em 241 pacientes com carcinoma oculto de mama foi publicada em 2016.

A mastectomia com esvaziamento axilar foi o tratamento em 112(46.5%) das pacientes, 94(39%) submeteram-se a esvaziamento axilar e radioterapia e 35(14.5%) somente a esvaziamento axilar. As taxas de recidiva e sobrevida foram semelhantes com radioterapia na mama e axila, porém somente a irradiação da mama tem uma taxa de recidiva local de 34.3%².

Recomendação do consenso : esvaziamento axilar e radioterapia na mama (NÍVEL 3)

Referências bibliográficas

1. Soundararajan R, Naswa N, Karunanithi S, Walia R, Kumar R, Bal C. Occult breast primary malignancy presenting as isolated axillary lymph node metastasis - early detection of primary site by 18F-FDG PET/CT. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016;19(B):5-7.
2. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2016 ;23(6):1838-44.

Sarcomas de mama

Os sarcomas da mama representam menos de 1% dos cânceres mamários. Não existem estudos randomizados; o conhecimento existente provém de série de casos de instituições. Ocorre geralmente nas mulheres na quinta e sexta décadas de vida, e caracteriza-se por um tumor de crescimento rápido¹.

Podem ocorrer vários anos após a irradiação da parede torácica (por linfoma ou câncer de mama), são os sarcomas radioinduzidos que representam 0.2% dos casos de neoplasias malignas da mama.

A avaliação por imagem deve ser realizada por ultrassonografia e mamografia inicialmente e para os tumores com suspeita de invasão da parede torácica a ressonância é importante para programar extensão da cirurgia.

Os tipos histológicos mais frequentes são o angiossarcoma e o sarcoma pleomórfico, que representam 50% dos casos. Outras histologias: fibrossarcoma, sarcoma estromal, sarcoma osteogênico, lipossarcoma e leiomiossarcoma.

O diagnóstico é estabelecido por biópsia com agulha grossa com estudo por HE e imunoistoquímica. Na presença de linfonodos axilares suspeitos, a biópsia também deve ser realizada, pois o comprometimento linfonodal é infrequente, e a linfonodectomia axilar aumenta as taxas de complicação do tratamento cirúrgico.

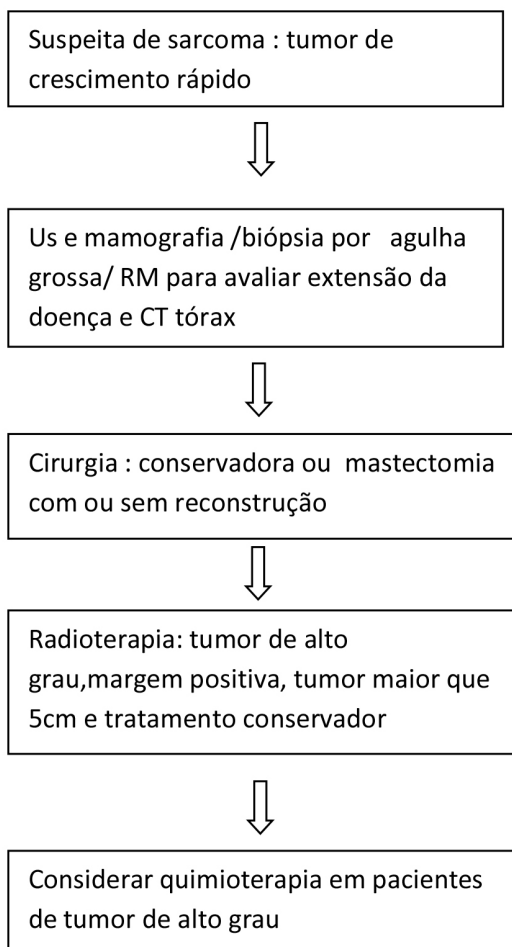
O estadiamento inclui CT tórax, pois o sítio de metástase mais frequente é o pulmão.

O tratamento cirúrgico é o padrão, com ressecção com margem livre de 1cm, podendo ser uma ressecção segmentar da mama ou mastectomia, dependendo da extensão do tumor e da relação tamanho do tumor tamanho da mama. A reconstrução pode ser realizada utilizando as técnicas de plástica mamária ou utilização de prótese associada ou não a retalhos miocutâneos¹.

A radioterapia está indicada para tumores de alto grau, margem positiva e tumores maior que 5 cm. A dose deve ser superior a 48Gy¹.

A quimioterapia com ifosfamida e antraciclinas tem demonstrado melhora da sobrevida livre de doença em uma série do MD Anderson². Nos sarcomas induzidos por radioterapia a quimioterapia também diminui o risco de recorrência.

A sobrevida livre de doença varia de 29.2 a 68 meses,mostrando a heterogeneidade das séries publicadas.



Referências bibliográficas

1. Hsu C, McCloskey SA, Peddi PF Management of Breast Sarcoma. *Surg Clin North Am* 2016 ;96(5):1047-58.
2. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, Benjamin RS, Johnston DA, Janjan NA, Romsdahl MM Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. The M. D. Anderson experience. *Surgery* 1994 ;116(3):505-9.

Seguimento após tratamento do câncer de mama

Uma revisão sistemática de todos os estudos randomizados sobre seguimento após tratamento do câncer de mama foi publicado em 2016. Não houve nenhuma diferença de sobrevida entre realização de mamografia anual ou a adição de outros exames de imagem¹.

Pacientes tratadas de câncer de mama devem realizar uma mamografia anual. Se o tratamento foi conservador, a mamografia deve ser realizada seis meses após o término do tratamento (NÍVEL 1).

Exame físico deve ser realizado a cada seis meses nos dois primeiros anos, e depois anualmente.

As pacientes devem ser orientadas quanto aos sinais e sintomas de recidiva, e nas usuárias de tamoxifeno orientar sobre sangramento vaginal anormal, e na presença deste realizar ultrassonografia transvaginal.

Não há evidências de benefício de exames de imagem em mamas reconstruídas.

Pacientes em uso de inibidor de aromatase devem ter uma densitometria de base e periódica (nível 2B)

Pacientes em uso de bifosfonato devem ser avaliados por um dentista, pelo aumento do risco de necrose de maníbula, e receber suplementação de cálcio e vitamina D.(NÍVEL 2B)

Encorajar as pacientes para realizarem atividade física (manter IMC entre 20-25), alimentação adequada, moderar no consumo de álcool (NÍVEL 2B)

Referências bibliográficas

1. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD001768

Cirurgia do tumor primário em pacientes com metástase na apresentação inicial

Estudos têm demonstrado que a cirurgia do tumor primário em pacientes com câncer de mama metastático na apresentação inicial pode melhorar a sobrevida^{1,2}. A diminuição do número de células tumorais circulantes poderia ser responsável pela melhora da sobrevida³. As células metastáticas podem também retornar ao tumor primário, estimulando o crescimento e angiogênese⁴, além da teoria da célula tronco no tumor primário que pode contribuir para um pior prognóstico⁵.

Uma meta-análise⁶ que avaliou 16 estudos retrospectivos(incluídos 15.368 pacientes operados e 14.313 não operados) encontrou uma redução de 37% na mortalidade das pacientes com câncer de mama metastático na apresentação inicial que se submeteram à cirurgia do tumor primário(Nível 2B). Melhor prognóstico foi observado em pacientes com reduzido número de sítios metastáticos, receptor de estrogênio positivo, pacientes jovens e tumor primário pequeno. Obtenção de margem livre foi importante na sobrevida global. O tempo da realização da cirurgia, se antes ou depois do tratamento sistêmico, não esta estabelecido.

Um estudo realizado na Índia, que incluiu 350 pacientes com câncer de mama metastático na apresentação inicial foram randomizadas para cirurgia ou observação do tumor primário após resposta ou estabilização da doença com quimio ou hormonioterapia neoadjuvante. Após um seguimento mediano de 23 meses, a sobrevida global mediana foi de 19.2 no grupo da cirurgia e 20.5 no grupo observação. A sobrevida global em dois anos foi de 41.9% no grupo da cirurgia e 43% no grupo observação. Na análise de subgrupos não foi identificado nenhum que se beneficiou do tratamento cirúrgico⁷.

No entanto, outro estudo randomizado que incluiu 278 pacien-

tes com câncer de mama metastático na apresentação inicial encontrou uma melhora de 7 meses na sobrevida global no subgrupo com metástase óssea, que se submetem a cirurgia com um seguimento mediano de 20.1 meses⁸.

Considerar cirurgia do tumor primário de pacientes com câncer de mama metastático na apresentação inicial(NÍVEL III):

- progressão da doença primária (cirurgia higiênica)
- pacientes com metástase óssea controlada, sem metástase visceral
- pacientes que desejam realizar a cirurgia
- pacientes com resposta completa da doença metastática e doença primária não controlada

Deve-se obter margens negativas e realizar a menor cirurgia possível.

Referências bibliográficas

1. Akay CL, Ueno NT, Chisholm GB, Hortobagyi GN, Woodward WA, Alvarez RH, Bedrosian I, Kuerer HM, Hunt KK, Huo L, Babiera GV.Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in patients with stage IV inflammatory breast cancer. *Cancer* 2014 ;120(9):1319-28.
2. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK, Ross MI, Gwyn KM, Feig BW, Ames FC, Hortobagyi GN.Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor.*Ann Surg Oncol* 2006 ;13(6):776-82
3. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, Matera J, Repollet M, Doyle GV, Terstappen LW,

Hayes DF. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006 ;12(21):6403-9

4. Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH, Norton L, Massagué J Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009 ;139(7):1315-26
5. Chiotaki R, Polioudaki H, Theodoropoulos PA. Cancer stem cells in solid and liquid tissues of breast cancer patients: characterization and therapeutic perspectives. *Curr Cancer Drug Targets* 2015;15(3):256-69
6. Headon H, Wazir U, Kasem A, Mokbel K. Surgical treatment of the primary tumour improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2016; 4(5):863-867.
7. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mittra I, Gupta S . Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 ;16(13):1380-8
8. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumour in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkist study(protocol MF07-01). *Cancer Res* 2013 73(24 suppl):abstr S2-03.

Mastectomia redutora de risco em pacientes mutadas

O risco de desenvolvimento do câncer de mama depende do tipo de mutação, e este risco deve ser discutido com a paciente e com uma equipe multidisciplinar.

Mutação	Risco de câncer de mama
BRCA 1	65-81%
BRCA 2	45-85%
Tp53/PTEN	50-85%
CDH1/STK11	35-50%
CHEK2,P16	15-35%

A idade média do diagnóstico do câncer de mama em pacientes com mutação de BRCA 1 é de 44 anos e BRCA 2 é de 47 anos. Para mutação de Tp53 e STK11 o câncer de mama ocorre em pacientes mais jovens, enquanto mutação CHEK2 e PALB2 ocorre em pacientes com mais idosas¹.

Não existe nenhum estudo randomizado que tenha avaliado o papel da mastectomia profilática bilateral em diminuir a mortalidade em pacientes mutadas, no entanto existem 4 estudos prospectivos que demonstram diminuição da incidência de câncer de mama (tabela 2) (Nível 2a)

Mastectomia profilática bilateral e risco de câncer de mama

estudo	Mastectomia bilateral		Sem mastectomia		Seguimento em anos
	N	CM(%)	N	CM(%)	
Meijeres-Heijboer et al. ²	76	0(0)	63	8(12.7)	3
Rebbeck et al. ³	105	2(1.9)	378	184(48.7)	6.4
Skytte et al. ⁴	96	3(3.1)	211	16(7.6)	7.7
Domecheck et al. ⁵	247	0(0)	1372	98(7.1)	3

CM:câncer de mama ; N: número de casos

A redução absoluta do risco de câncer de mama varia de 2-7%, dependendo da idade de realização da cirurgia , geralmente até 40 anos⁶.

O aumento da mortalidade pelo câncer de mama contralateral na paciente mutada é 1.7% em 10 anos e de 6.8% em 20 anos⁷. A decisão na indicação da cirurgia profilática bilateral deve ser discutida com a paciente levando-se em consideração todos os riscos e benefícios envolvidos. Não é um procedimento de urgência.

Referências bibliográficas

1. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, Kulkarni SA, McCready DR, Mamounas EP, Wilke LG, Van Zee KJ, Morrow M. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(2):375-397
2. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Dukel L, Devilee P, van den Ouweland AM, van Geel AN, Klijn JG. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000 ;355(9220):2015-20.

3. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 ;22(6):1055-62.
4. Skytte AB¹, Crüger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, Andersen MK, Sunde L, Kølvrå S, Gerdes AM. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy *Clin Genet.* 2011;79(5):431-7.
5. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality *JAMA.* 2010 ;304(9):967-75.
6. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010 ;28(2):222-31
7. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 ;128(2):581-3

Mastectomia profilática contralateral em pacientes não mutadas

A taxa de mastectomia mais que dobrou nos últimos 15 anos nos Estados Unidos, no Brasil não temos estudos a este respeito. O risco de desenvolvimento de um câncer na mama contralateral em pacientes sem mutação de BRCA é em torno de 10% , ou seja, 90% não desenvolverão tumor na mama contralateral. O aumento deste procedimento tem sido atribuído a uma superestimação do risco de câncer de mama contralateral, acesso dos pacientes a testes genéticos, melhora das técnicas de reconstrução, e mais informação das pacientes¹⁻⁴.

Dados do SEER americano do período de 1998 a 2003 que avaliou o impacto na sobrevida de pacientes que realizaram a mastectomia profilática contralateral realizada no momento do tratamento do câncer unilateral, encontraram uma redução da mortalidade específica por câncer de mama no subgrupo de pacientes jovens (18-49 anos),- com estágio I e II, RE negativo (HR 0.68;95% CI, 0.53-0.88, p= 0.004). O ganho absoluto de sobrevida por câncer de mama específica foi de 4.8%. No entanto estes dados parecem que apresentam viés de seleção⁵.

Um modelo estatístico de simulação de sobrevida em pacientes com ou sem mastectomia profilática contralateral, em pacientes sem mutação de BRCA, estimou um benefício menor que 1% na sobrevida em 20 anos em todas as idades, status de receptor e estadiamento⁶.

Uma meta-análise não demonstrou nenhum benefício da mastectomia contra-lateral profilática na redução da mortalidade em pacientes sem mutação de BRCA com câncer de mama unilateral⁷.

Baseada nestes dados a SBM/PI recomenda a mastectomia profilática contralateral nas seguintes situações :pacientes com hiperpla-

sia atípica ou carcinoma *in situ* ou lobular *in situ* na outra mama, ou quando uma simetrização exigir uma mastectomia contralateral para se obter um bom resultado cosmético(NÍVEL III).

Referências bibliográficas

1. Tuttle T, Habermann E, Abraham A, et al. Contralateral prophylactic mastectomy for patients with unilateral breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7:1117–1122.
2. Abbott AM, Rueth NM, Kuntz KM, et al. Perceptions of contralateral breast cancer: An overestimation of risk. *Ann Surg Oncol* 2011;18:S154.
3. Chaudhry A, Sahu A. Patient request for contralateral prophylactic mastectomy is due to a false perception of increased risk at time of initial diagnosis. *European Journal of Cancer, Supplement* 2010;8:126.
4. Giuliano AE, Boalbol S, Degnim AC, et al. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2425–2427.
5. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:401-409.
6. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
7. Oluwadamilola M, Fayanju, Carolyn R. T. Stoll, MPH, Susan Fowler, MLIS, Graham A. Colditz, and Julie A. Margenthaler. Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Ann Surg* 2014 ; 260(6): 1000–1010.

Salpingooforectomia bilateral redutora de risco

Mulheres com mutação de BRCA1 e BRCA 2 têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama e de ovário até os setenta anos de idade, com índices entre 47% - 66% e 40%-57%, respectivamente ^(1,2). Os cânceres de mama associados à mutação BRCA1 são frequentemente de alto grau e triplo negativos quando comparados aos tumores esporádicos. Por outro lado, os cânceres associados à mutação BRCA2 parecem ser mais similares aos esporádicos, exibindo, em sua maioria, fenótipo luminal ⁽³⁾. Apesar do menor risco de desenvolvimento do câncer de ovário em mulheres com mutação BRCA1/2, a ausência de métodos de rastreamento associados ao diagnóstico em estágio avançado e consequente pior prognóstico, tem apoiado a realização da salpingooforectomia bilateral redutora de risco (SBRR) após completada a prole ⁽¹⁾. A salpingooforectomia redutora de risco diminui a incidência do câncer de ovário . Uma meta-análise demonstrou redução de risco significativo de câncer de mama contralateral em 51% (HR:0.49; 95% IC:0,37-0,65) e de trompa-ovário em 79% (HR:0.21; 95% IC: 0,12-0,39) em mulheres portadoras de mutação BRCA1/2 submetidas à salpingooforectomia redutora de risco^{1,5}. A salpingooforectomia redutora de risco também está associada com a redução de risco de câncer de mama e ovário em mulheres com mutação BRCA1/2 sem história prévia de câncer. Depois da realização desse procedimento, entre as carreadoras de mutação do BRCA1, o risco de câncer de ovário foi 1,8% versus 7,4% nas que não o realizaram (HR:0,31; 95% IC: 0.12-0.82). Entre as carreadoras da mutação do BRCA2, depois da salpingooforectomia redutora de risco, o risco foi de zero versus 3,2% entre as que não realizaram o procedimento. Quanto à redução de risco de câncer de mama entre mulheres com mutação BRCA1/2 sem história prévia de câncer de mama, a redução de risco foi 37% (95% IC: 0.41-0.96) e 64% (95% IC:

0.16-0.81) entre carreadoras BRCA1 e BRCA2, respectivamente ⁽⁶⁾. Quanto à idade ideal para a realização da salpingooforectomia redutora de risco, um estudo prospectivo mostrou que mulheres com mutação BRCA1 que realizaram esse procedimento até os 40 anos tiveram o risco de câncer de ovário elevado para 4%, enquanto as que o realizaram até os 50 anos, tiveram esse risco aumentado para 14,2%. Para as mulheres com mutação BRCA2, houve somente um caso de câncer de ovário diagnosticado antes dos 50 anos ⁽⁴⁾. Dados semelhantes foram descritos para a redução do câncer de mama com a salpingooforectomia redutora de risco. Maior redução do risco de câncer de mama foi observado em mulheres com mutação BRCA1 que foram submetidas a esse procedimento até os 40 anos (OR: 0.36; 95%IC: 0.20-0.64) quando comparadas às que o realizaram entre 41 e 50 anos (OR: 0.5; 95%IC: 0.27-0.92) . Nenhuma redução de risco significativa foi encontrada nas mulheres que o fizeram com mais de 51 anos, embora somente um pequeno número de mulheres estavam incluídas nesse grupo ^(1,9). Uma meta-análise que incluiu 7323 mulheres portadoras de mutação BRCA1/2, submetidas à salpingooforectomia redutora de risco e que não haviam recebido cirurgia profilática alguma, mostrou redução do risco de câncer de mama (RR 0.55; 95% IC: 0.44-0.68). Quando avaliadas somente as portadoras de BRCA1 mutado, o RR foi 0.47(95% IC: 0.34-0.63), enquanto as de BRCA2 , o RR foi 0.46(95% IC: 0.26-0.83) ⁽⁷⁾. A salpingooforectomia redutora de risco foi associada à significativa menor mortalidade por todas as causas em mulheres com mutação BRCA1/2 sem história prévia de câncer de mama (HR: 0.34; 95% IC: 0,19-0.63) ⁽⁷⁾. Nas mulheres com mutação BRCA1/2 e com história prévia de câncer de mama, a salpingooforectomia redutora de risco foi associada à significativa menor mortalidade por todas as causas (HR: 0.43; 95% IC: 0,31-0.58) assim como menor mortalidade câncer de mama específica (HR: 0.33; 95% IC: 0,19-0.59) ⁽⁷⁾. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda limitar a salpingooforectomia redutora de risco às mulheres com

mutação BRCA1/2 conhecida ou altamente suspeita. Recomenda, ainda, a lavagem peritoneal e uma avaliação anatomopatológica dos ovários e trompas por finos cortes, considerando a possibilidade de surgimento de carcinoma peritoneal primário mesmo após a salpingooforectomia¹. Uma série de estudos que incluiu 1830 mulheres submetidas à salpingooforectomia redutora de risco, o carcinoma peritoneal foi diagnosticado em 1,5% delas⁸. O benefício adicional da histerectomia não está claro até o momento. As mulheres submetidas somente à salpingooforectomia bilateral redutora de risco, sem a mastectomia redutora de risco, devem manter rotinas saudáveis e o rastreamento para câncer de mama¹.

RECOMENDAÇÕES

Mutação BRCA 1: salpingooforectomia aos 40 anos

Mutação BRCA 2: salpingooforectomia aos 45 anos

Referências bibliográficas

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines v1.2017. Breast Cancer Risk Reduction. Assessment: Bilateral Salpingo-oophorectomy. Disponível em : <https://www.nccn.org>. MS7-MS9. Acessado em Fevereiro, 2017.
2. Bayraktar, S., Arun, B. BRCA mutation genetic testin implications in United States. *The Breast*. 2017; 31: 224-232.
3. Lakhani, SR., Van De Vijver, MJ., Jacquemier, J., et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2 and p 53 in patients with mutations in BRCA1 e BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2310-8.
4. Finch, AP., Lubinski, J., Moller, P., et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1

- or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32(15):1547-53.
5. Rebbeck, TR., Kauff, ND., Domchek, SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(2):80-7.
 6. Domchek, SM., Friebel, TM., Singer, CF., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.*2010; 304(9):967-975.
 7. Li, X., You,, R., Wang, X., et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(15): 3971-3981.
 8. Iavazzo, C., Gkegkes, ID., Vrachnis, N. Primary peritoneal cancer in BRCA carriers after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 22:73-6.
 9. Eisen, A., Lubinski, J., Klijn, J., et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23:7491-6.

Metástase cerebral

A metástase cerebral é o primeiro sítio de metástase em 12% das pacientes com câncer de mama. São mais frequentes em pacientes jovens, tumores triplo negativos, HER-2 positivo e na presença de metástase axilar.

Em uma revisão que incluiu 14.599¹ pacientes com metástase cerebral de câncer de mama a idade média ao diagnóstico foi de 50.3 anos e a idade no momento do diagnóstico do câncer de mama foi de 48.8 anos. A sobrevida mediana foi de 15 meses. Em 54% dos casos a metástase era múltipla e 63,2% tinham outro sítio metastático. Os principais sintomas foram cefaleia(35%), vômitos(26%), náuseas(23%) e hemiparesia(22%)¹.

Os principais tratamentos empregados foram radioterapia(52%), quimioterapia(51%), radiocirurgia(20%), ressecção cirúrgica (14%), trastuzumab (39%) e hormonioterapia (34%)¹.

Os fatores associados a melhor prognóstico foram metástase única, menor ou igual a 5cm, ausência de metástase extracraniana, KPS maior que 70 e tumores receptor hormonal positivo ou HER-2 positivo.

Em pacientes com com menos de quatro metástases cerebrais a abordagem inicial deve ser por radiocirurgia estereotáxica². Um estudo com 50 pacientes mostrou que a sobrevida mediana foi de 33 meses, utilizando esta abordagem³.

Para pacientes com tumores HER-2 positivo a utilização do trastuzumab e pertuzumab determinou sobrevida mediana de 17.5 meses⁴.

Em pacientes HER-2 positivo a combinação de lapatinibe e capecitabina foi avaliada no estudo de fase II LAND-SCAP, e uma di-

minuição de 80% do tamanho das metástase foi observada em 67% dos pacientes antes da radiocirurgia⁵.

Referências bibliográficas

1. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol* 2016;127(3):407-14.
2. Gorovets D, Rava P, Ebner DK, Tybor DJ, Cielo D, Puthawala Y, Kinsella TJ, DiPetrillo TA, Wazer DE, Hepel JT. Predictors for long-term survival free from whole brain radiation therapy in patients treated with radiosurgery for limited brain metastases. *Front Oncol* 2015; 11;5:110.
3. Bir SC, Bollam P, Nanda A. Outcomes and predictors of improved survival after gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors originated from breast carcinoma. *Neurosurg Rev* 2015 ;38(3):489-98.
4. Bartsch R, De Vries C, Pluschnig U, Dubsky P, Bago-Horvath Z, Gampenrieder SP, Rudas M, Mader RM, Rottenfusser A, Wiltschke C, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG. Predicting for activity of second-line trastuzumab-based therapy in her2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:367.
5. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheurteur M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013 ;14(1):64-71.

Cirurgia para metástase hepática

A ressecção de metástase hepática de pacientes selecionados pode trazer um ganho de sobrevida de até 56 meses, com sobrevida livre de doença de 33 a 36 meses^{1,2,3}, associada com terapia alvo e sistêmica⁴, quando o tumor primário está controlado.

Em uma revisão sistemática em que foram avaliados 33 estudos retrospectivos de séries de casos, a mortalidade cirúrgica variou de 0 a 5.9% e a morbidade de 15%. A sobrevida mediana livre de doença foi de 21.5 meses e uma sobrevida livre de doença em 5 anos de 18%⁵.

Recomendação para ressecção de metástase hepática(NÍVEL 3):

- doença primária controlada com sobrevida livre de progressão prolongada
- possível ressecar todas as metástase hepáticas (parênquima residual capaz de manter a função hepática)
- ausência de metástase em outros sítios
- ausência de carcinomatose e de doença linfonodal abdominal
- se disponível, uma avaliação com PET CT deve ser realizada

Referências bibliográficas

1. Ruiz A, Wicherts DA, Sebagh M, Giacchetti S, Castro-Benitez C, van Hilleberg R, Paule B, Castaing D, Morère JF, Adam R. Predictive Profile-Nomogram for Liver Resection for BreastCancer Metastases: An Aggressive Approach with Promising Results. *Ann Surg Oncol* 2017;24(2):535-545.
2. Margonis GA, Buettner S, Sasaki K, Kim Y, Ratti F, Russolillo N, Ferrero A, Berger N, Gamblin TC, Poultsides G, Tran T, Postlewait LM, Maithel S, Michaels AD, Bauer TW, Marques

- H, Barroso E, Aldrighetti L, Pawlik TM. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):700-5.
3. Ye T, Yang B, Tong H, Zhang Y, Xia J. Long-Term Outcomes Of Surgical Resection for Liver Metastasis from Breast Cancer. *Hepatogastroenterology* 2015;62(139):688-92.
 4. Kobryń E, Kobryń K, Wróblewski T, Kobryń K, Pietrzak R, Rykowski P1, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Lamparski K, Zieniewicz K, Patkowski W, Krawczyk M, Paluszkiewicz R. Is there a rationale for aggressive breast cancer liver metastases resections in Polish female patients? Analysis of overall survival following hepatic resection at a single centre in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2016;23(4):683-687.
 5. Fairhurst K1, Leopardi L2, Satyadas T3, Maddern G. The safety and effectiveness of liver resection for breast cancer liver metastases: A systematic review. *Breast* 2016;30:175-184.

Cirurgia para metástase pulmonar

Aproximadamente 20-30% dos pacientes com câncer de mama inicial apresentarão metástase à distância. Graças aos avanços nas terapias sistêmicas e uma melhor compreensão da biologia tumoral, a sobrevida das pacientes com câncer de mama metastático (CMM) tem melhorado, contudo, a sobrevida média após quimioterapia com taxanos e antraciclinos é de 12-24 meses, e a taxa de cura é muito baixa¹.

Atualmente, o tratamento padrão para o CMM é a terapia sistêmica com agentes citotóxicos, biológicos e/ou hormonais, sendo a radioterapia e / ou cirurgia reservada para o tratamento de metástases sintomáticas não responsivas ao tratamento sistêmico.

O tratamento local “potencialmente curativo” é considerado em pacientes com CMM somente se a doença é oligometastática, que se caracteriza por um número limitado de metástases (geralmente ≤ 5) e tumores primários controlados²⁻⁴.

Habitualmente, a detecção de doença pulmonar metastática é acompanhada por metástases concorrentes em outros órgãos (ossos, fígado, cérebro, pleura) e para linfonodos intra e extratorácicos. Apenas 10-25% das pacientes com CMM tem envolvimento pulmonar isolado^{5,6}.

A metástase pulmonar do CMM é considerada uma doença sistêmica, e via de regra, é rara a indicação de ressecção ou a mesma é realizada apenas como estratégia paliativa⁷. Contudo, para pacientes selecionados com doença metastática limitada, a ressecção cirúrgica ou a radioterapia ablativa demonstrou maior controle da doença a longo prazo em comparação com aqueles tratados com terapia sistêmica isolada^{8,9}.

Vários estudos mostraram possíveis benefícios na sobrevida após metastasectomia pulmonar para tais pacientes.

Em diversas séries, estudos de metastasectomia pulmonar em pacientes com CMM (1.058 pacientes no total) mostram sobrevida média de 32 a 96,9 meses e sobrevida em cinco anos de 27 a 80%. Os resultados desses estudos também sugeriram que em pacientes com metástase pulmonar solitária, metastasectomia completa versus incompleta e intervalo livre de doença (DFI) longo antes do aparecimento da metástase pulmonar previam um melhor resultado¹⁰.

O maior conjunto de dados é do Registro Internacional de Metástases Pulmonares (*International Registry of Lung Metastases-IRLM*), série retrospectiva, multicêntrica (18 instituições na Europa e América do Norte), iniciada em 1991, com 5.206 pacientes submetidos à metastasectomias pulmonares de diferentes tumores primários, com seus primeiros resultados publicados em 1997.

Esta série apresenta resultados de metastasectomia pulmonar na sobrevida global (SG) de 467 pacientes com câncer de mama. A ressecção completa foi possível em 84% dos pacientes e levou a uma mediana de sobrevida global de 37 meses (SG em cinco anos = 38%, SG em 10 anos = 22%). Nesse estudo a sobrevida foi influenciada pelo intervalo livre de doença (> 36 meses), número de metástases (n=1) e ressecção completa da lesão¹¹.

Em uma série recente, Meimarakiset al. avaliaram a SG de 81 mulheres com CMM submetidas à metastasectomia pulmonar, e fizeram uma análise com pacientes sem metastasectomia. Avaliaram quais critérios prognósticos auxiliariam a decisão da intervenção. A ressecção completa foi alcançada em 81,5% das pacientes, e o ganho na SG foi de 103,4 meses pós metastasectomia. Fatores prognósticos relacionados a maior sobrevida foram ressecção completa, número de lesões (<2), tamanho das lesões (≤ 3 cm) e doença metastática hormônio-positiva. O estudo demonstrou aumento de sobrevida no subgrupo de pacientes submetidas à metastasectomia pulmonar¹².

Ju Fan, *et al.* (2015), numa revisão sistemática e meta-análise que incluiu 16 estudos com 1937 pacientes com CMM submetidas

à metastasectomia pulmonar, verificaram uma taxa de sobrevida em cinco anos de 46% (IC 95%: 43-49%). Os fatores prognósticos desfavoráveis foram intervalo livre de doença (DFI) <3 anos com HR = 1,70 (IC 95%: 1,37-2,10), ressecção incompleta de metástases HR = 2,06 (IC 95%: 1,63-2,62), número de metástases pulmonares (> 1) com HR = 1,31 (IC 95%: 1,13-1,50) e negatividade de receptores hormonais, com HR = 2,30 (IC 95%: 1,43-3,70)¹³. Apesar da limitação desse estudo (séries pequenas e/ou retrospectivas e vieses de seleção dos estudos), a cirurgia propicia ganho de SG em cinco anos de 46% e os principais fatores prognósticos favoráveis foram: DFI > 3 anos; ressecção completa de metástase; positividade de receptores hormonais.

Além disso, a ressecção pulmonar em pacientes CMM, além de seu potencial valor terapêutico, é uma ferramenta diagnóstica importante, especialmente nas pacientes com suspeita de primeira recorrência, possibilitando o diagnóstico diferencial com um segundo câncer primário (pulmonar) e lesões benignas (p ex. Tuberculose, Histoplasmose, Criptococose^{16,17}). Em várias séries, o achado de lesões não-metastáticas variou de 7-66%⁴.

As pacientes candidatas ao tratamento cirúrgico de metástases pulmonares devem ter sua neoplasia de base adequadamente tratada antes da metastasectomia.

Além disso, um benefício de sobrevida da metastasectomia pulmonar nunca foi mostrado em um ensaio randomizado para qualquer subtipo histológico, e permanecem questões sobre se é a ressecção ou simplesmente a seleção de pacientes com uma história natural mais favorável a responsável pela aparente melhora na sobrevida pós-metastasectomia¹⁸.

Como não há estudos randomizados, a conduta continuará a ser determinada pelos dados das séries retrospectivas. Séries de casos mostram uma sobrevida global em cinco anos de 30 a 80% e uma média de sobrevida de 40 a 100 meses entre pacientes com CMM selecionadas para ressecção de metástases pulmonares^{6,11,12,19,20}.

Os vieses de seleção e a natureza retrospectiva dos dados não permitem a generalização dos resultados, e cabe à equipe multidisciplinar, identificar as pacientes que possam se beneficiar do procedimento.

Como a morbi-mortalidade da ressecção pulmonar diminuiu substancialmente nas últimas décadas, esse procedimento potencialmente benéfico deve ser discutido e considerado mais frequentemente pela equipe^{5,6,11,13}.

Referências bibliográficas

1. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
2. Weichselbaum RR, Hellman S: Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:378-82.
3. Niibe Y, Chang JY: Novel insights of oligometastases and oligo-recurrence and review of the literature. *Pulm Med* 2012;2012:261096.
4. Paganì O, Senkus E, Wood W, et al.: International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:456-63.
5. Friedel G, Linder A, Toomes H. The significance of prognostic factors for the resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42:71-5.
6. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:28-35.
7. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent tor

- metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
8. Yamamoto N, Katsumata N, Watanabe T, et al. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:368-373.
 9. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer:aretrospective EORTC BreastGroup-study. *Eur J Cancer* 1996;32A: 1876-1887.
 - 10.Cheng YC, Ueno NT. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012;19(3):191-9.
 11. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry ofLung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:335-344.
 12. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J, et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1170-80.
 13. JunFan, Dali Chen, Heng Du, ChengShen, Guowei Che. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematicreviewand meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(8):1441-1451.
 14. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995;107:322S-331S.
 15. Ripley RT, Downey RJ. Pulmonary metastasectomy. *J Surg Oncol* 2014;109:42-6.
 16. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative

- surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8(3):241–251.
17. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(6):532–535.
 18. Treasure T, Milosevic M, Fiorentino F, et al. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* 2014;69(10):946-9.
 19. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1599.
 20. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110:485.

Metástases ósseas

Metástase óssea é um dos principais sítios de dissiminação do câncer de mama e evolui com considerável morbidade e forte impacto na qualidade de vida devido ao quadro doloroso associado, risco de fratura patológica, compressão nervosa e hipercalcemia. Complicações resultam da elevada reabsorção óssea que caracteriza as lesões ósseas malignas.

O alvo do tratamento é o controle da atividade osteoclástica para prevenir as complicações. Os bifosfonatos tem sido largamente usados com este propósito. Inúmeros estudos comprovam sua eficácia na prevenção dos eventos esqueléticos. Atualmente o uso de anticorpos monoclonais específicos contra mediadores de atividade osteoclástica têm demonstrado impacto importante na terapia.

Bifosfonatos

O uso de bifosfonatos intravenosos (palmidronato, ácido zolendrônico) em combinação com suplementação de cálcio e vitamina D tem sido utilizado em pacientes com metástases ósseas, especialmente lesões líticas, com expectativa de vida maior que 3 meses e se nível de creatinina menor que 3,0 mg/dl (NÍVEL 1)^{1,2,3}. O tratamento está associado com diminuição dos eventos esqueléticos, menor incidência de fraturas e menor necessidade de radioterapia ou cirurgias para controle dos quadros algícos^{4,5}.

Os estudos indicam a utilização do ácido zolendrônico e do palmidronato a cada 3-5 semanas em associação com a quimio/hormônio ou bioterapia. Recente estudo fase III demonstrou que a administração de ácido zolendrônico a cada 12 semanas não comprometeu a eficácia do tratamento. A taxa de eventos esqueléticos foi semelhante (22% de eventos quanto administrado a cada 4 semanas versus 23,2% na administração a cada 12 semanas)⁶.

Existem estudos que suportam o uso de bifosfonatos por um período de até 2 anos. Há dados limitados de segurança a longo prazo que indiquem o tratamento por um período maior, embora possa haver benefício adicional que ainda não foi testado em estudos clínicos⁷.

Iniciar o uso de bifosfonatos sem evidência de destruição óssea não é recomendado. A presença ou ausência de dor óssea não deve ser considerado um fator isolado para realizar a terapia.

Denosumab

O denosumab é anticorpo humano monoclonal contra ligante RANK, mediador da função osteoclástica⁸. Estudo randomizado mostrou superioridade do Denosumab na ocorrência dos eventos esqueléticos quando comparado ao ácido zolendrônico, porém sem impacto na sobrevida⁹. (NÍVEL 1). No estudo, o denosumab mostrou retardo na ocorrência do primeiro evento esquelético em 18% em relação ao ácido zolendrônico, bem como no surgimento de eventos subsequentes. Não houve diferença na progressão da doença e na sobrevida global. A duração do tratamento ainda é desconhecida.

Tanto os bifosfonatos quanto o denosumab estão associados ao risco elevado de osteonecrose de mandíbula. Avaliação dentária prévia é recomendada. A realização de procedimentos dentários durante o uso deve ser evitado.

Referências bibliográficas

1. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003 ;21(21):4042-57.

2. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(2):232-41.
3. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, Costello S, Kennedy I, Simeone J, Seaman JJ, Knight RD, Mellars K, Heffernan M, Reitsma DJ. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999 ;17(3):846-54.
4. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000 ;88(5):1082-90.
5. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M, Bergström B; MF 4265 Study Group. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004 ;40(11):1704-12.
6. 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. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32.
7. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long-term follow-up of two randomized,

- placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000 ;88(5):1082-90.
8. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998 ;93(2):165-76.
 9. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. 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.

Tratamento da recidiva local após mastectomia

Cerca de 10%–20% de todos os pacientes com estágio I–IIIA de câncer de mamão apresentar falha local na parede/ plastrão, com ou sem falha regional simultânea, dentro de 10 anos da realizaçãõ da mastectomia. O tempo médio da recorrência é de 2 a 3 anos. ¹

Mais da metade dos pacientes com recidiva no plastrão exclusiva se apresentam com nódulos solitários, o restante tem mais de um nódulo ou doençã difusa na parede torácica. ²

Fatores de risco para Recidiva de Parede pós-mastectomia :

- Idade : grupos etários mais jovens (< 35 anos e <40anos) associados a maior risco ³
- Tamanho e status Linfonodal : lesões acima de 5 cm ou pacientes com 4 ou mais linfonodos comprometidos têm 25% mais risco de recorrência local ¹
- Extensão extracapsular positiva no linfonodo⁴
- Status da margem positiva ou exígua ⁵
- Alto grau e invasão linfática : em algumas séries parece ser fator positivo para recorrência⁶
- Receptor de estrogênio negativo isolado ou Associado à RP negativo e p53 positivo ¹
- Doençã multifocal , multicêntrica; fatores genéticos; componente intraductal extenso não estão associados a maior risco.

O tratamento inicial implica na ressecçãõ dos nódulos (solitários ou múltiplos) sempre que possível . Tem como propósito maximizar o controle local subsequente e moderar a dose necessária de irradiaçãõ da parede torácica (para as pacientes que ainda não

tenham recebido). É preferível uma margem de ressecção negativa (desde que possam ser obtidas sem procedimentos heroicos) .^{7,8} NÍVEL 2A

A radioterapia está indicada mesmo para pequenas recidivas isoladas que tenham sido completamente ressecadas. Toda a parede torácica e área de recorrência devem ser tratadas. A fossa supraclavicular deve ser eletivamente e simultaneamente tratada devido ao risco aumentado de recidiva subsequente sem radiação . Não é necessária a irradiação eletiva da região axilar .⁹ NÍVEL 2A,

Como esses pacientes têm um risco elevado para uma segunda recidiva local subsequente e/ou metástase à distância , a terapia sistêmica deve ser considerada para a maioria dos pacientes após o tratamento de uma recidiva de parede torácica clinicamente isolada. ¹⁰

Os resultados do trial CALOR demonstraram que após ressecção completa em pacientes com recorrência locorregional isolada a quimioterapia adjuvante melhora a sobrevida livre de doença (SLD) e global (SG) . Após um seguimento de 4,9 anos, a SLD foi de 69% no grupo da quimioterapia versus 57% no grupo controle e a SG foi de 88% versus 76%. O benefício foi maior em pacientes com RE negativo. ¹¹ NÍVEL 1,

Fatores prognósticos de sobrevida após recorrência local seguida de mastectomia:

- intervalo da recidiva menor que 2 anos ; envolvimento cutâneo na recidiva ; comprometimento linfonodal simultâneo e tamanho da recidiva maior de 3 cm têm pior prognóstico
- Recidivas locais exclusivas, RE positivo e excisões completas na recidiva têm melhor prognóstico

Referências bibliográficas

1. van Dongen J, Voogd AC, Fentiman IS, et al: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1143-1150.
2. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al: Prognosis after treatment for locoregional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer* 1999; 35:32-38.
3. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy, with or without irradiation, in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995; 333:1456-1461.
4. Kuske RR, Sanchez M, Farr GH, et al: Extracapsular axillary nodal extension (ece) in breast cancer: Patterns of recurrence, arm edema, and survival after mastectomy with and without irradiation (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45:157.
5. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al: Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Onco.* 1999; 50:267-275.
6. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al: Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 1994; 81:386-389.
7. Andry G, Suciú S, Vico P, et al: Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: Incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:476-485.
8. Beck TM, Hart NE, Woodward DA, et al: Local or region-

- ally recurrent carcinoma of the breast: Results of therapy in 121 Patients. *J Clin Oncol.* 1983;1:400-405.
9. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al: Isolated locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: Radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19:851-858.
 10. Haylock BJ, Coppin CML, Jackson J, et al: Locoregional first recurrence after mastectomy: Prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:355-362.
 11. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, Nortier JW, Paterson AH, Rimawi MF, Cañada JM, Thürlimann B, Murray E, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Rastogi P, Wolmark N, Wapnir IL; CALOR investigators.. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb;15(2):156-63.

Câncer de mama na gravidez

Incidência : um caso em cada 3.000 a 10.000 partos.

O câncer não é alterado pela gestação. Entretanto os testes diagnósticos e de estadiamento, bem como algumas terapias podem aumentar o risco de teratogenicidade, perdas fetais, prematuridade e restrição de crescimento, sendo que o risco depende da idade gestacional.¹

A gravidez está associada a estágios mais avançados da doença no momento do diagnóstico, entretanto, quando se compara por idade e estadiamento, o prognóstico para o grupo das grávidas é similar ao câncer de mama não relacionado à gestação.²

Habitualmente as lesões são maiores, pouco diferenciadas, RE / RP negativos, com linfonodos positivos e cerca de 30% são HER +.³

Os exames complementares para estadiamento devem levar em consideração o estágio clínico (inicial ou avançado), a sintomatologia suspeita de metástases e a observação da fase do desenvolvimento da gestação;

- Pacientes T1/T2 com linfonodos negativos – Raio X de tórax, função hepática e renal, hemograma.
- Pacientes com linfonodos positivos ou Lesões T3 – Ultrassonografia abdominal total e Ressonância de coluna total, sem uso de gadolínio (NÍVEL 3)

A terapia local do câncer de mama no ciclo gravídico-puerperal deve levar em consideração a necessidade / possibilidade de complementação terapêutica com radioterapia e o fato desta ser prejudicial ao feto, devendo ser postergada para o período pós-parto. Adicionado a isto, deve-se ser levado em consideração que a eficácia da radioterapia para o efetivo controle locorregional, na paciente que rea-

liza quimioterapia nesse período, é mantida se realizada em até seis meses após o ato cirúrgico. Por este motivo, as neoplasias mamárias que têm como abordagem primária a cirurgia, poderão ser tratadas com cirurgias conservadoras a partir do final do segundo trimestre de gestação. No primeiro trimestre, deve-se realizar a mastectomia.⁴ (NÍVEL 2A).

Pacientes no segundo semestre e no início do terceiro trimestre podem, com segurança, protelar a radioterapia adjuvante pós-terapia conservadora para o término da gestação bem como podem receber quimioterapia, sem maiores riscos teratogênicos / abortivos para o feto. Por estes motivos, o tratamento proposto se assemelha aos das pacientes não grávidas, incluindo no arsenal terapêutico a possibilidade da quimioterapia neo-adjuvante. (NÍVEL 2A).

A reconstrução mamária no período gestacional não possui consenso na literatura ou relato de experiência das diversas técnicas. Assim, no caso de mastectomia radical, deve-se individualizar a possibilidade de reconstrução mamária imediata, com uso de expansores teciduais ou retalhos miocutâneos.

Poucos são os estudos que avaliam a utilização rotineira da pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes grávidas, limitando a avaliação de dados de sensibilidade e especificidade.⁵

A pesquisa do linfonodo sentinela não deve ser indicada para pacientes com menos de 30 semanas de gestação⁶. No entanto dados mais recentes, embora com pequeno número de casos, não foi relatado nenhuma complicação para a paciente e para o recém-nascido, utilizando azul potente ou Tc 99⁷.

As indicações de quimioterapia em pacientes gestantes são as mesmas das pacientes não gestantes, embora não possa ser administrada no primeiro trimestre da gestação devido ao elevado risco de má formação fetal. No segundo e terceiro trimestres o risco é o mesmo da população normal, não se podendo aplicar após as 35 semana.

Terapia Endócrina e Radioterapia não são indicadas durante período gestacional. Quando necessário, deve-se postergar, o início para o período pós-parto.⁸

Refêrencias bibliográficas

1. Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast cancer diagnosed in the pregnancy. *Anticancer Res* 2007;27(38):1705-7.
2. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):834-42.
3. Gwyn KM, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(3):239-43.
4. Bradley B, Fleck A, Osei EK. Normalized data for the estimation of fetal radiation dose from radiotherapy of the breast. *Br J Radiol.* 2006;79(946):818-27.
5. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, Berman CG, Cox CE. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008 ;14(3):250-4
6. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007 ;29;5:10.
7. Gropper Ab, Carvillo K7, Dominici L, et al. sentinel Lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg. Oncol* 2014; 21(8): 2506-11.
8. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph

node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996;88(24):1828-33.

Quimioterapia neoadjuvante para tumores luminais

1. Definição

Consiste no tratamento do câncer de mama antes do tratamento cirúrgico definitivo.

2. Objetivos

- Reduzir a ocorrência de recidiva à distância¹
- Downstaging tumoral, proporcionar melhor resultado cirúrgico e reduzir complicações pós-operatórias¹.
- Avaliar precocemente a eficácia do tratamento sistêmico¹

3. Indicações

Pode ser indicada para^{2:}

1. Pacientes com câncer de mama localmente avançado(estágio clínico IB, T3 até IIIC)
2. Casos selecionados de câncer de mama precoce (pacientes em estágio I ou II podem ser candidatas se não for possível realizar inicialmente uma cirurgia conservadora ou se o resultado estético for inadequado considerando a relação entre o tumor e o tamanho da mama)
3. Paciente com contraindicação temporária ao procedimento cirúrgico

Quimioterapia nos tumores luminais

Para a maioria das pacientes com câncer de mama com receptores hormonais positivos, o tratamento neoadjuvante padrão ainda é baseado em quimioterapia, embora em casos selecionados a hormonoterapia neoadjuvante possa ser indicada. Comparada à quimio-

rapia adjuvante a quimioterapia neoadjuvante resulta em redução do risco de ser submetida à mastectomia radical modificado, equivalência na sobrevida global e sobrevida livre de doença ³. O tratamento neoadjuvante está associado a aumento da taxa de resposta clínica e maior probabilidade de cirurgia conservadora

Nas pacientes com câncer de mama pós-menopausa com receptores hormonais positivos que necessitam de tratamento neoadjuvante, recomenda-se quimioterapia (nível 2B). Pode-se considerar hormonoterapia neoadjuvante nas pacientes com comorbidades significativas.

Nas pacientes pré-menopausadas com receptores hormonais positivos, que necessitam de tratamento neoadjuvante, recomenda-se quimioterapia (nível 1B).

Entre as pacientes submetidas à QT neoadjuvante, a resposta patológica completa (pCR) é um marcador prognóstico, tendo correlação com o aumento de sobrevida global (HR 0.48, 95% CI 0.33-0.69) e sobrevida livre de doença (HR 0.48, 95% CI 0.37-0.63)⁴. As pacientes com tumores com expressão de receptores de estrogênio tem menor chance de apresentarem pCR do que os subtipos triplo negativo e HER-2+. Isto limita o uso da pCR como preditor de desfecho clínico em pacientes com tumores ER+ em que observa-se pCR somente em 2-10% dos casos. Nos subtipos ER+ com alto grau podem se observar taxas de pCR de até 16%. Entre todos os subtipos a taxa de PCR com tratamento neoadjuvante é de 22%, observando-se taxas de até 30-50% nos subtipos mais agressivos como triplo negativo ou HER-2+.

4 Escolha do regime de quimioterapia

Os esquemas usados na adjuvância têm atividade demonstrada no contexto neoadjuvante. Os regimes usados para as pacientes com tumores HER-2 negativo incluem regimes baseados em antracíclicos

como doxorrubicina e ciclofosfamida seguidos ou precedidos por taxano (docetaxel ou paclitaxel) e regimes sem antracíclicos(docetaxel e ciclofosfamida).

A maioria das pacientes candidatas a tratamento neoadjuvante apresentam tumores grandes e/ou com acometimento linfonodal sendo portanto consideradas como de alto risco para recorrência devendo portanto receber quimioterapia baseada em antracíclicos e taxanos ^{5,6}.

Regimes baseados em antracíclicos: recomenda-se geralmente 4 ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguidos por paclitaxel semanal por 12 semanas ou a cada 2 semanas por 4 ciclos ou docetaxel a cada 21 dias por 4 ciclos⁷.

Regimes sem antracíclicos: em pacientes com risco para cardiotoxicidade pelo antracíclico como cardiopatas, idosas, fatores de risco para cardiopatia como hipertensão e diabetes, pacientes que recusam o risco de cardiotoxicidade e leucemia associado ao antracíclico. Nestes casos uma opção aceitável seria docetaxel e ciclofosfamida (TC) por 4 a 6 ciclos ⁸. Existem poucos estudos com TC neoadjuvante em pacientes com cancer de mama HER-2 negativos⁹. No estudo publicado por Nakatsuka e colaboradores observou-se uma taxa de resposta patológica completa(pCR) em 16,3% dos pacientes . Neste estudo houve diferença na pCR entre os subtipos luminal A (ER+, Ki67 <20 %, e HER2-) , luminal B (ER+, Ki67 >20 %, e HER2-)e triplo negativo , observando-se pCR respectivamente de 0 % (0/12), 4.3 % (1/23), and 50.0 % (7/14).

Referências Bibliográficas

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national Surgical Adjuvant Breast and Bowel project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:779-785.

2. uptodate.com
3. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188-194.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 ;384(9938):164-72.
5. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019-27.
6. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-85.
7. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle

JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431.

8. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujita Y, Fujiwara I, Kotani T, Matsuda T, Fukuda K, Morita M, Kawakami S, Kadotani Y, Konishi E, Yanagisawa A, Taguchi T Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer* 2017;24(1):63.
9. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, Fujita Y, Fujiwara I, Kotani T, Matsuda T, Fukuda K, Morita M, Kawakami S, Kadotani Y, Konishi E, Yanagisawa A, Taguchi T. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer* 2017;24(1):63.

Quimioterapia neoadjuvante em triplo negativo

Objetivos

O tratamento quimioterápico realizado em câncer de mama não-metastático tem como principal objetivo a redução do risco de recorrência e consequentemente aumento da sobrevida global. A administração em caráter neoadjuvante tem como propostas adicionais a redução do tumor, permitindo cirurgia menos extensa com melhora dos resultados estéticos e redução de complicações pós-operatórias como linfedemas. Quimioterapia neoadjuvante também permite uma avaliação precoce da eficácia da terapia sistêmica. A presença ou ausência de doença residual após quimioterapia neoadjuvante é um fator prognóstico importante para risco de recorrência, especialmente em tumores triplo negativos. Apesar da hipótese de que a quimioterapia neoadjuvante poderia tratar precocemente micrometástases, estudos randomizados têm demonstrado que os resultados de sobrevida e risco de recorrência são equivalentes à terapia adjuvante¹⁻⁴.

Em adição a esses benefícios clínicos, a terapia neoadjuvante poderia permitir a oportunidade de obter dados de imagem e amostras tumorais e sanguíneas antes, durante e após a quimioterapia, com o intuito de detectar biomarcadores de resposta ou resistência ao tratamento relacionados ao tumor e ao paciente.

Indicações

Originalmente a terapia neoadjuvante foi desenvolvida para casos de câncer de mama localmente avançados não passíveis de mastectomia. No entanto, atualmente é uma estratégia frequentemente utilizada mesmo em casos operáveis, com intuito de melhorar resultados cirúrgicos. Discussão entre equipe (mastologistas e onco-

logistas) é sempre necessária para definir os riscos e benefícios da estratégia neoadjuvante para cada paciente.

1 - Doença localmente avançada: Câncer de mama inflamatório, doença primária avançada (T4) ou doença linfonodal extensa (N2 e N3) (Nível 1)

2 - Casos selecionados de doença inicial

Paciente com câncer de mama inicial (estágio I e II) são potenciais candidatas à terapia neoadjuvante quando a cirurgia conservadora é desejada, mas não possível devido à relação tumor/mama desfavorável ou quando o resultado pós-operatório seria esteticamente comprometido devido à localização do tumor. No caso dos tumores triplo negativo, mesmo na doença inicial como estágio T1C pode ser oferecido quimioterapia neoadjuvante pois em geral essas pacientes seriam submetidas a quimioterapia adjuvante e é um subtipo associado a elevadas taxas de resposta⁵.

Um potencial benefício da quimioterapia neoadjuvante, independente do tumor primário, é a regressão do acometimento linfonodal em pacientes com axila clinicamente comprometida (cN1). Nesses casos, a terapia neoadjuvante poderia levar a uma regressão completa da doença linfonodal e a paciente ser efetivamente tratada com realização de linfonodo sentinela no pós-operatório associado à irradiação pós-operatória axilar, evitando os efeitos danosos da dissecação axilar completa¹⁵. (Nível 2b).

3 - Pacientes com contraindicação temporária à cirurgia

Quimioterapia neoadjuvante pode ser oferecida a pacientes com alguma condição médica que contraindique procedimento cirúrgico, mas que poderia ser realizado em um período posterior, como por exemplo as gestantes.

Benefícios

- Aumentar probabilidade de cirurgia conservadora.

- Transformar tumores inoperáveis em operáveis.
- Fornecer informação prognóstica de acordo com resposta clínica e patológica ao tratamento neoadjuvante.
- Permitir tempo para resultado de teste genéticos.
- Permitir tempo para planejamento de reconstrução mamária em pacientes que serão submetidas à mastectomia.
- Possibilitar abordagem axilar menos agressiva mesmo em pacientes com axila positiva antes da terapia.
- Representar plataforma importante de pesquisa para novas terapias e desenvolvimento de biomarcadores.

Quimioterapia neoadjuvante está associada a elevadas taxas de resposta em pacientes com câncer de mama triplo negativo e maior probabilidade de realização de cirurgia com melhores resultados estéticos, incluindo cirurgia conservadora em casos inicialmente candidatos à mastectomia. No entanto, a quimioterapia neoadjuvante não demonstrou aumento de sobrevida livre de doença ou sobrevida global em relação à terapia adjuvante. O estudo B-18, do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), que comparou o valor da QT neoadjuvante com o da adjuvante usando o esquema AC, demonstrou que a sobrevida das pacientes é a mesma se a QT for administrada antes ou depois da cirurgia^{3,4}. Os resultados da estratégia neoadjuvante comparada a adjuvante foram demonstrados em meta-análise da Cochrane, publicada em 2007. Neste estudo foram incluídas 5500 mulheres em 14 estudos publicados entre 1991 e 2001⁶. Comparada com terapia adjuvante, a quimioterapia neoadjuvante demonstrou:

- Redução do risco da realização de mastectomia (HR 0,71, 95% IC 0,67-0,75)
- Sobrevida global equivalente (HR 0,98, 95% IC 0,87 – 1,09)
- Sobrevida livre de doença equivalente (HR 0,97, 95% IC 0,89 – 1,07)
- Aumento do risco de recidiva locorregional (HR 1,21, 95% IC 1,02 – 1,43)

Meta-análise que incluiu 13.125 pacientes oriundas dos mais importantes estudos de QT neoadjuvante foi recentemente publicada. Entre as pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante, a presença de resposta patológica completa (RCp) após cirurgia tem importância prognóstica significativa⁷. Pacientes com RCp apresentam aumento significativo de sobrevida global (HR 0,36, 95% IC 0,36 – 0,69) e sobrevida livre de doença (HR 0,48, 95% IC 0,37 – 0,67) quando comparadas a pacientes com doença residual. No caso dos tumores triplo negativo, essa associação é mais robusta, sendo que a presença de RCp leva a aumento relativo da sobrevida livre de doença em torno de 76%⁷.

- Outras conclusões que podem ser tiradas desta meta-análise:

- A erradicação de tumor na mama e em linfonodos (tumor *in situ* permitido) é a definição de RCp que melhor se correlaciona com o prognóstico;

- A taxa de RCp varia com o fenótipo do tumor: 7% para tumores receptores hormonais positivos e de baixo grau, 16% para tumores receptores hormonais positivos e de alto grau, 34% para tumores triplo negativos, 30% para tumores receptores hormonais positivos e HER-2+, e 50% para tumores receptores hormonais negativos e HER-2+.

Esquema

- 1- AC por 4 ciclos a cada 14 dias (dose densa) seguidos de paclitaxel semanal por 12 ciclos ou paclitaxel a cada 14 dias por 4 ciclos
- 2- AC por 4 ciclos a cada 21 dias seguidos de paclitaxel semanal por 12 ciclos ou docetaxel por 4 ciclos a cada 21 dias
- 3- TC por 4 a 6 ciclos (Docetaxel + ciclofosfamida)

Regimes de quimioterapia utilizados em caráter adjuvante também demonstram atividade em neoadjuvância. Comumente

pacientes com tumores HER2 negativos são submetidos a esquemas contendo antracíclicos e taxanos (por exemplo, AC seguido de Paclitaxel ou docetaxel) ou esquemas sem antracíclicos, como TC (docetaxel e ciclofosfamida). Meta-análise de Oxford a respeito de quimioterapia adjuvante demonstrou benefício clínico de esquemas contendo antracíclicos sobre esquema CMF (Ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil), além de benefício evidente da adição de taxanos ao esquema contendo antracíclicos. Sendo, portanto, regimes de escolha também na estratégia neoadjuvante⁸.

O uso de antracíclicos e taxanos também foi explorado em estudos clínicos direcionados para terapia neoadjuvante. Estes estudos demonstraram que a adição de taxanos ao regime de antracíclicos, em caráter sequencial ou concomitante, está associado a aumento nas taxas de resposta^{9,10}. O estudo NSABP -B27 elegeu 2411 pacientes para receberem 4 ciclos de AC (doxorubicina + ciclofosfamida) neoadjuvante e depois foram randomizados para cirurgia isolada, 4 ciclos de docetaxel neoadjuvante seguidos de cirurgia ou cirurgia seguida de 4 ciclos de docetaxel adjuvante¹⁰. Em seguimento de 8 anos, a adição de docetaxel em caráter neoadjuvante levou a aumento da taxa de resposta (91% x 86%) e resposta patológica completa (26 x 13%), mas sem ganho absoluto na sobrevida global ou sobrevida livre de doença. Convém ressaltar que o braço de AC seguido de cirurgia, seguida de docetaxel teve diminuição de apenas 9% da taxa de recorrência em comparação com AC isolado ($p=0,32$) *versus* 15% para o braço do AC, seguido de docetaxel administrado antes da cirurgia ($p=0,08$). Em relação às pacientes que obtiveram RCp, independentemente da adição de taxano, esse estudo confirma que elas têm melhor evolução em 5 anos tanto na sobrevida livre de doença (82,6 *versus* 66,4%) como na sobrevida global (92,4 *versus* 79,1%), quando comparadas às que não atingiram RCp.

Como o objetivo da terapia neoadjuvante é a redução máxima do tamanho do tumor, para permitir uma cirurgia menos extensa

na mama e axila, é importante que todo o esquema planejado seja administrado antes da cirurgia contanto que não haja progressão da doença em vigência do tratamento. Nos tumores triplo negativos, um esquema comumente utilizado é o ACT dose densa (AC por 4 ciclos a cada 14 dias associado a fator estimulante de colônia de granulócitos) seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos, devido ao benefício clínico demonstrado com este esquema na adjuvância¹¹.

Carboplatina

- 1- Carboplatina AUC 2 semanal em concomitância com paclitaxel semanal por 12 ciclos seguido de AC (dose densa) por 4 ciclos
- 2- Carboplatina AUC 6 por 4 ciclos a cada 21 dias em concomitância com paclitaxel semanal por 12 ciclos seguido de AC (dose densa) por 4 ciclos (Nível 2B)

Resultados de 2 estudos randomizados de fase II (CALGB 40603 e GeparSixto) demonstraram aumento significativo da RCp com a adição de carboplatina a esquemas contendo antracíclicos e taxanos em caráter neoadjuvante em paciente com câncer de mama triplo negativo^{12,13}. No estudo CALGB 40603, 443 pacientes com tumor triplo negativo operável foram randomizadas para QT neoadjuvante exclusiva (paclitaxel semanal por 12 ciclos seguidos de AC dose densa por 4 ciclos) ou associada à bevacizumabe, carboplatina ou ambos em desenho 2 × 2 factorial. A RCp aumentou de 41 para 54% (p<0,05) com a adição de carboplatina (AUC 6 por 4 ciclos combinada com paclitaxel semanal), embora às custas de aumento de neutropenia e trombocitopenia e sem demonstrar ganho em sobrevida livre de doença em 3 anos. O acréscimo de bevacizumabe não demonstrou benefício estatisticamente significativo¹⁶. O estudo GeparSixto avaliou o papel da adição da carboplatina tanto em tumores triplo-negativos quanto naqueles HER-2 positivos. No

subgrupo de pacientes triplo negativo (n=315), a adição de carboplatina (AUC 2, dose depois reduzida para 1,5 em esquema semanal) a paclitaxel, doxorrubicinalipossomal e bevacizumabe durante 18 semanas resultou em aumento significativo de RCp (53,2 *versus* 36,9%; $p<0,05$) e ganho de sobrevida livre de doença de 10%. (86% com uso de carboplatina *versus* 76% sem carboplatina ($p=0,035$)). Nenhum dos dois estudos demonstrou o aumento na taxa de cirurgia conservadora *versus* mastectomia com uso da carboplatina, embora no estudo CALGB 40603 pacientes não elegíveis para cirurgia conservadora no início foram consideradas candidatas a esse procedimento mais frequentemente quando submetidas a esquema com carboplatina *versus* sem carboplatina (57 x 44%). Uma revisão sistemática e uma meta-análise avaliaram a adição de platinas em caráter neoadjuvante para tumores triplo-negativos. Foram identificados 28 estudos com 1.598 pacientes. A incorporação de platinas aumentou de forma significativa a RCp na comparação com esquemas sem platinas (RR=1,45; $p<0,0001$)¹⁶. Embora não haja resultados de longo prazo, como a RCp está associada à sobrevida global, a adição de carboplatina deve ser considerada com esquemas de taxano e antraciclina em tumores triplo negativos. Estudos de fase III em andamento irão solucionar essa questão.

Avaliação durante a QT

Pacientes em tratamento neoadjuvante para câncer de mama deverão ser submetidas à avaliação periódica durante o tratamento para medir a resposta clínica e verificar a não progressão do tumor. Recomendações:

- Exame físico das mamas e axilas no início de cada ciclo
- Exames de imagem (US mamas ou RM mamas) devem ser realizados na suspeita de progressão de doença detectada ao exame físico ou presença de sintomas.

- Não há indicação de re-biópsia do tumor primário durante ou após quimioterapia neoadjuvante.

Não resposta ou progressão de doença durante QT neoadjuvante

Pacientes que progridem durante quimioterapia neoadjuvante representam menos de 5% dos casos. Quando detectada progressão ao longo da neoadjuvância, quimioterapia deve ser suspensa e paciente submetida a tratamento cirúrgico (mastectomia ou cirurgia conservadora, se factível) com dissecação axilar se linfonodos clinicamente positivos. Pacientes que permanecem com tumores irresssecáveis podem ser submetidas a outras linhas de quimioterapia com ou sem radioterapia associada.

Quimioterapia adjuvante

- Xeloda 2500mg/m²/dia por 14 dias (8 ciclos)

O prognóstico das pacientes que não atingem RCp é ruim, especialmente em tumores triplo negativos, no entanto o uso de tratamento quimioterápico adicional para pacientes que receberam todo o curso de quimioterapia na neoadjuvância é controverso. O estudo de fase III CREATE-X avaliou especificamente o papel da capecitabina adjuvante em mulheres que não atingem RCp após neoadjuvância (em geral com antraciclina e taxano¹⁴) Tendo randomizado 900 pacientes para terapia-padrão *versus* QT adjuvante com capecitabina, 2.500 mg/m² VO, do D1 ao D14, a cada 3 semanas, por 8 ciclos, o estudo mostrou aumento na sobrevida livre de doença (74% x 68%) e aumento da sobrevida global em 5 anos (89 x 84%) em favor do braço com capecitabina. Análise de subgrupo demonstrou que todo o ganho de SLD ocorreu no grupo com tumores triplo negativos (HR=0,58; IC de 95%: 0,39-0,87) em contraste com os tumores luminais (HR=0,84; IC de 95%: 0,57-1,23). A toxicidade também foi mais frequente no grupo submetido à capecitabina com diarreia, neutropenia e síndrome mão-pé. Nível 3.

Sequência de QT

A melhor sequência de administração dos quimioterápicos também é alvo de estudos clínicos atuais. Esse ponto foi abordado pelo estudo Neo-tAnGo, que tinha um desenho factorial 2×2 e comparou a sequência EC (90/600) × 4 ciclos seguidos de paclitaxel, 175 mg/m² EV, a cada 2 semanas, com ou sem gencitabina, 2.000 mg/m² EV, a cada 2 semanas, × 4 ciclos *versus* paclitaxel (com ou sem gencitabina) seguido de EC. O desfecho primário era a RCp. Foram randomizadas 831 pacientes, das quais 25% tinham tumor localmente avançado ou câncer de mama inflamatório. A taxa de RCp foi de 17% com ou sem a adição de gencitabina. Entretanto, a sequência de paclitaxel+gencitabina seguida de EC resultou em taxa de RCp de 20% em comparação com 15% para a sequência de EC seguido de paclitaxel+gencitabina (p=0,03)¹⁵ Esse estudo demonstra que a administração de paclitaxel antes de EC parece ser a mais eficaz¹⁷.

Referências bibliográficas

- 1- Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26(5):814.
- 2- Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangí T, Jouve M, Beuzeboc P. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):645.
- 3- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and

- Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001.
- 4- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvants ystemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188.
 - 5- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 ;30(15):1796-804.
 - 6- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
 - 7- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 ;384(9938):164-72.
 - 8- Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet* 2012;379(9814):432.
 - 9- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik

- S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778.
- 10- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019.
 - 11- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431.
 - 12- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolane SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, Golshan M, Bellon JR, Collyar D, Hahn OM, Carey LA, Hudis CA, Winer EP. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13.
 - 13- Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching

- PA, Sinn BV, Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747.
- 14- Toi M, Lee S-J, Lee ES, Ohtani S, Im Y-H, Im S-A, Park B-W, Kim S-B, Yanagita Y, Takao S, Ohno S, Aogi K, Iwata H, Kim A, Sasano H, Yokota I, Ohashi Y, Masuda. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04) N.SABCS 2015;S1-07
- 15- El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg* 2016 ;212(5):969-981.
- 16- Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014 ;144(2):223-32.
- 17- Helena M Earl, Anne-Laure Vallier, Louise Hiller, Nicola Fenwick, Jennie Young, Mahesh Iddawela, Jean Abraham, Luke Hughes-Davies, Ioannis Gounaris, Karen McAdam, Stephen Houston, Tamas Hickish, Anthony Skene, Stephen Chan, Susan Dean. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:201, 2014.

Quimioterapia neoadjuvante para tumores Her-2 positivo

A quimioterapia neoadjuvante é um dos pilares do tratamento dos tumores HER2 positivos principalmente devido ao aumento do número de cirurgias conservadoras e a correlação de uma maior sobrevida nas pacientes que atingem resposta patológica completa¹. (NÍVEL 1)

A abordagem inicial das pacientes com câncer de mama HER-2 positivo se baseia em tratamento contendo pertuzumabe(dose de ataque de 840 mg seguida de 420 mg EV a cada 3 semanas) e trastuzumabe(dose de ataque de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg EV a cada 3 semanas) em combinação com quimioterapia (QT)².(NÍVEL 1)

De forma diferente do que acontece na doença metastática onde a bula brasileira determina qual quimioterápico deve ser utilizado, na neoadjuvância a associação não é pré estabelecida. Os seguintes esquemas são considerados apropriados:

a) 4 ciclos pré-operatórios de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel(75 mg/m² EV) a cada 3 semanas, seguidos de cirurgia, seguida de 3 ciclos pós-operatórios de FEC90 (fluorouracil 500mg/m²EV, epirrubicina 90 mg/m² EV,ciclofosfamida 500 mg/m² EV) a cada 3 semanas em combinação com trastuzumabe². (NÍVEL 1)

b) 3 ciclos pré-operatórios de FEC90,seguidos de 3 ciclos pré-operatórios de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel, seguidos de cirurgia³.(NÍVEL 1)

c) 6 ciclos pré-operatórios de pertuzumabe, trastuzumabe,docetaxel 75 mg/m² EV e carboplatina AUC 6 EV a cada 3 semanas, seguidos de cirurgia³.(NÍVEL 2B)

Todas as pacientes devem completar um ano de exposição ao trastuzumabe englobando os tratamentos realizados no pré e pós-operatório⁴.(NÍVEL 1)

Caso o tumor tenha receptores hormonais positivos, deve-se iniciar hormonioterapia adjuvante logo ao fim da quimioterapia⁵. (NÍVEL 1)

Referências bibliográficas

1. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 ;12;384(9938):164-72.
2. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Romam L, Tseng LM, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 ;13(1): 25-32.
3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24:2278-2284.
4. Gonzalez-Angulo AM, Parinyanitikul N, Lei X, Mittendorf EA, Zhang H, Valero V, Hunt KK, Hortobagyi GN, Chavez-MacGregor M. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. *Br J Cancer* 2015 ; 17;112(4): 630-5.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 14-20; 365 (9472): 1687-717.

Quimioterapia neoadjuvante para tipos histológicos especiais

A quimioterapia neoadjuvante é bastante utilizada no tratamento sistêmico do câncer de mama. O racional de iniciar o tratamento com a quimioterapia é o *downstaged*o tumor e uma cirurgia menos extensa, melhorando os efeitos cosméticos, e, reduzindo complicações, como linfedema. Entretanto, na literatura, há escassez de trabalhos discorrendo a respeito de quimioterapia neoadjuvante para tipos histológicos especiais de câncer de mama (não ductais e não lobulares clássicos). Os tumores com tipos histológicos especiais são bastante heterogêneos em seu comportamento biológico e podem ser agrupados de acordo com sua diferença prognóstica¹. A quimioterapia neoadjuvante pode ser avaliada para os tumores com prognóstico desfavorável. Não se recomenda quimioterapia para tipos histológicos especiais de bom prognóstico. E, na prática clínica, por ausência de dados de estudos em tratamento neoadjuvante para estes tumores, a decisão deve ser discutida por equipe multidisciplinar, individualizando-se caso a caso, conforme o prognóstico de cada tipo.

Carcinomas com prognóstico mais favorável

Tubular

Quase 100% dos casos têm RE e RP positivos e HER-2 negativo². Quimioterapia não está indicada nesse contexto, mesmo em pacientes com linfonodos positivos. Análise retrospectiva europeia seguida de avaliação prognóstica e terapêutica identificou diversos subtipos histológicos raros de câncer de mama de acordo com características histopatológicas e imunoistoquímicas. Nesse estudo, 83 pacientes com carcinoma tubular, portadoras de tumores com receptores hormonais positivos, HER negativo, grau 1, em estágio I/II foram submetidas à cirurgia conservadora em 73% dos casos, se-

guida de tratamento adjuvante que incluiu radioterapia em 74% do total, hormonioterapia em 86,7% e quimioterapia em apenas 2,4%. A sobrevida livre de doença foi de 97,9% para o carcinoma tubular e a SG foi 100%. O excelente resultado em sobrevida, apesar do uso infrequente de quimioterapia, indica que as mulheres com esse tipo especial favorável de câncer de mama podem não precisar de QT².

Papilífero sólido (ou encapsulado)

Quase 100% dos casos têm RE e RP positivos e HER-2 negativo, podendo expressar marcadores neuroendócrinos (cromogranina e sinaptofisina)³⁻⁴. Devido ao bom prognóstico e o baixo risco de recorrências, a literatura é escassa.

Secretor (ou juvenil)

Extremamente raro. Em geral é triplo negativo e expressa proteína S100. Tem excelente prognóstico em crianças e adolescentes, mas pode ter curso mais agressivo em pacientes com mais idade. Não há consenso sobre o uso de quimioterapia. Há descrição de quimiorresistência²⁰.

Cribiforme

Quase todos têm RHs positivos e HER-2 negativo². O tratamento é semelhante ao carcinoma ductal de mama. Em caso de linfonodo negativo, usualmente não se indica quimioterapia (QT) devido ao bom prognóstico. O prognóstico de tumores cribriformes puros ou com predominância do componente cribriforme é caracteristicamente muito favorável, independente do estadiamento inicial.

Adenoide cístico

Muito raro. A maioria é triplo-negativo e expressa c-KIT (CD117). Contrariamente aos carcinomas ductais triplo negativos

(TNBC), têm um bom prognóstico²¹. Não se costuma oferecer quimioterapia. Dados de literatura indicam que os pacientes com carcinoma adenoide cístico possuem excelente prognóstico com terapia local exclusiva, com taxas de sobrevida que se aproximam daquelas encontradas na população em geral, sugerindo que possa haver pouco ou nenhum benefício com acréscimo de terapia sistêmica adjuvante.

Mucinoso puro

Abundante produção de muco, intra e extracelular (padrão colóide). Tumor típico do idoso (idade mediana de 71 anos), na forma de nódulo bem circunscrito e de baixo grau. Habitualmente é RH positivo e HER-2 negativo. Em sua forma clinicopatológica clássica, tem excelente prognóstico. Carcinomas com produção de muco abundante, mas com contornos infiltrativos, alto grau, RP negativo, em mulheres jovens podem ter comportamento mais agressivo⁷. Estudo retrospectivo conduzido no MD Anderson Cancer Center (MDACC) mostrou que essa doença pode se apresentar de forma multicêntrica²³.

A quimioterapia poderá ser empregada mediante fatores de risco clássicos presentes na patologia, sendo o mais importante deles o comprometimento linfonodal.

São utilizados os mesmos quimioterápicos utilizados no tratamento dos adenocarcinomas usuais de mama.

Carcinomas com prognóstico menos favorável

Metaplásico

Grupo heterogêneo composto de adenocarcinoma com padrões de diferenciação escamoso, fusocelular e/ou mesenquimal. São classificados de acordo com o fenótipo de apresentação (escamoso, fusocelular, produtor de matriz, adenoescamoso e carcinosarcoma). Na maioria é triplo negativo, mas tem comportamento biológico pior

do que o carcinoma ductal triplo negativo. Mais comum em negras e hispânicas⁸. Apresenta baixa resposta ao tratamento e não há terapia específica para esse grupo de tumores, sendo indicado o mesmo tratamento recomendado ao CDI. Devido ao pior prognóstico deste subtipo tumoral, a indicação de QT neoadjuvante deve ser mais permissiva, com menor limiar para sua recomendação²².

Micropapilar

Tumor marcado por embolização linfática maciça peritumoral e, conseqüentemente, alta taxa de comprometimento linfonodal. Dois terços têm RH positivo e metade é HER-2 positivo. Mesmo um pequeno componente micropapilar tem impacto negativo no prognóstico⁹. A escolha do tratamento neoadjuvante, deve ser guiada pelas características clínico-patológicas do tumor.

Produtor de lípide

Caracterizado por lípide intracitoplasmático, quase todos são RH negativos e HER-2 positivos¹⁰. É um subtipo raro de carcinoma ductal invasivo (CDI) e se apresenta com uma evolução clínica agressiva, com rápida progressão e pior prognóstico [24-25]. Não há nenhuma diretriz específica para o tratamento de carcinoma de mama produtor de lípide e o tratamento segue os mesmos princípios utilizados para o CDI. Tratamentos sistêmicos são frequentemente empregados e a quimioterapia é a parte mais importante no tratamento desse tumor. Um estudo *in vitro* mostrou que os carcinomas produtores de lípide são mais sensíveis à platina e a agentes antimicrotúbulos (tais como paclitaxel e vincristina) quando comparados com à doxorrubicina²⁶. Como a superexpressão de HER-2 é encontrada na maioria dos casos desse tipo de carcinoma, as pacientes devem se beneficiar do tratamento com trastuzumabe²⁷.

Carcinoma de alto grau neuroendócrino de células pequenas

Subgrupos de tumores neuroendócrinos da classificação da WHO (2003). Geralmente RE positivo e HER-2 negativo. Tem morfologia similar aos primários de pulmão e outros órgãos, dos quais deve ser diferenciado¹¹. O carcinoma de mama de alto grau neuroendócrino de células pequenas é considerado um tumor extremamente agressivo para o qual não há um consenso sobre o tratamento²⁸. Não há estudos específicos para carcinomas neuroendócrinos de pequenas células de mama. Se se optar por quimioterapia neoadjuvante, utilizar combinação de drogas efetivas para carcinoma de células pequenas, como compostos de platina e etoposídeo, ou doxorrubicina e ciclofosfamida ou 5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida^{29,30}.

Lobular pleomórfico

A variante pleomórfica dos carcinomas lobulares corresponde à entidade clinicopatológica mais agressiva¹². Embora mantenha alta expressão de positividade de RH, ao contrário do carcinoma lobular clássico, a variante pleomórfica tem alta frequência de positividade para HER-2 (amplificado por FISH em 30% dos casos)¹³. O manejo é similar aos outros tipos de carcinomas de mama de alto grau, de acordo com o estadiamento do tumor, status do linfonodo axilar e marcadores prognósticos e preditivos. Porém, ainda não há dados clínicos suficientes que definam um tratamento preferencial a outro para casos de carcinoma lobular pleomórfico invasivo.

Carcinomas com prognóstico similar aos ductais

Apócrino

Compostos de mais de 90% de células apócrinas. São em geral RH negativo, HER-2 positivo e positivos para receptor de androgênio. Algumas séries sugerem um prognóstico pior do que o carcinoma ductal¹⁴. Esse subtipo representa uma pequena parte dos tumores

triplo negativos de mama (ao redor de 10%) e alguns estudos sugerem prognóstico mais favorável em câncer de mama precoce RA positivo quando comparado com tumores triplo negativos não apócrinos^{14,31-34}. O tratamento costuma ser o mesmo empregado para o carcinoma ductal invasivo. Alguns estudos sugerem menor resposta à QT neoadjuvante, sem necessariamente uma associação com um pior prognóstico. Há escassez de dados na literatura.

Produtor de glicogênio (células claras)

Caracterizados por mais de 90% de células contendo glicogênio intracitoplasmático, têm perfil imunoistoquímico similar aos ductais. Apesar de aparentemente mais agressivo, não há séries com número suficiente de casos para conclusão diagnóstica¹.

O tratamento é o mesmo do carcinoma de tipo não especial de mama.

Formas mistas

Carcinomas ductais associados a componente de histologia especial mais favorável não diferem, em geral, dos ductais sem outras especificações quanto ao comportamento biológico².

O tratamento é o mesmo do carcinoma de tipo não especial de mama.

Carcinomas com diferença prognóstica controversa

Medular

Carcinoma muito raro quando critérios diagnósticos rígidos são aplicados, situação que o caracteriza como de prognóstico favorável, provavelmente relacionado ao intenso infiltrado inflamatório^{17,18}. Entretanto, diante da baixa reprodutibilidade dos critérios e de pequenas séries, recomenda-se que formas não clássicas, por vezes denominadas medulares atípicos, sejam tratadas como ductais^{17,18}.

Células acinárias

Tumor glândula salivar símile, classicamente triplo-negativo. Alguns o identificam como similar aos carcinomas secretores, de bom prognóstico; entretanto, as séries são muito pequenas para conclusões definitivas¹⁹. Apesar da literatura classificá-lo como um tipo histológico de bom prognóstico, diante do baixo número de casos descritos, com relatos de recidivas e metástases, e das recentes descobertas moleculares mostrando similaridades genéticas com os triplo negativos de alto grau, estes tumores talvez sejam melhor tratados como carcinomas ductais usuais.

Neuroendócrino

Corresponde aos carcinomas mamários com morfologia compatível com diferenciação neuroendócrina¹⁵, mas não de células pequenas ou papilífero sólido, e tem expressão de marcadores (cromogranina, sinaptofisina, CD56) em > 50% de suas células. A maior série da literatura do SEER indica um comportamento biológico mais agressivo¹⁶. Nos casos de tumor bem diferenciado e carcinomas invasivos com diferenciação neuroendócrina, o que define o tratamento são os fatores preditivos e prognósticos já utilizados nos carcinomas ductais: receptores hormonais, grau histológico, tamanho do tumor e status do linfonodo axilar, realizando-se o mesmo tratamento do CDI. Já para os tumores pouco diferenciados/de pequenas células, recomenda-se tratamento similar ao de carcinoma de pequenas células de pulmão.

Sarcomas

Sarcoma não induzido por radiação

Em doença clinicamente irressecável, considerar tratamento neoadjuvante com QT sistêmica para os tumores de alto grau, nos moldes adotados para sarcomas de partes moles. Não há dados que

permitam uma discussão adequada quanto ao benefício de quimioterapia neoadjuvante, assim como o melhor regime, portanto, essa decisão deve ser discutida caso a caso e por equipe multidisciplinar. Se se optar por quimioterapia neoadjuvante, utilizar taxano para angiossarcoma e a combinação de Doxorubicina e Ifosfamida para outros sarcomas. Assim como para sarcomas de outros sítios, o prognóstico depende do grau histológico e tamanho do tumor.

Sarcoma induzido por radiação

Os sarcomas induzidos por radiação tem prognóstico pior. A mortalidade é elevada, superando 60%^{35,36}. O principal subtipo entre os sarcomas mamários induzidos por radioterapia é o angiossarcoma. Não há estudos que determinem claramente o papel do tratamento neoadjuvante. Na paciente que não recebeu antracíclicos para o câncer de mama, a combinação de Epirrubicina e Ifosfamida pode ser uma escolha.

Referências Bibliográficas

- 1 Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of literature. *Ann Oncol.* 2009;20:1763-70.
- 2 Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, Intra M, Montagna E, Canello G, Cardillo A, Mazza M, Perri G, Iorfida M, Pruneri G, Goldhirsch A, Viale G. Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:1428.
- 3 Rakha EA, Gandhi N, Climent F, van Deurzen CH, Haider SA, Dunk L, Lee AH, Macmillan D, Ellis IO. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1093.
- 4 Wynveen CA, Nehhozina T, Akram M, Hassan M, Norton L,

- Van Zee KJ, Brogi E. Intracystic papillary carcinoma of the breast: An in situ or invasive tumor? Results of immunohistochemical analysis and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1.
- 5 Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1606.
 - 6 Shin SJ, Rosen PP. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:413-20.
 - 7 Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):541-7.
 - 8 Jung, S. Y. et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;120, 627–637.
 - 9 Ide Y, Horii R, Osako T, et al. Clinicopathological significance of invasive micropapillary carcinoma component in invasive breast carcinoma. *Pathol Int* 2011;61:731–736.
 - 10 Guan B, Wang H, Cao S, Rao Q, Wang Y, Zhu Y, Shi Q, Yin H, Wang X, Zhou X. Lipid-rich carcinoma of the breast clinicopathologic analysis of 17 cases. *Ann Diagn Pathol* 2011;15(4):225-32.
 - 11 Righi L, Sapino A, Marchio C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27:69–76.
 - 12 Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, King TA, Tan LK, Sclafani LM. Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *J Surg Oncol* 2008;98(5):314-7.

- 13 Varga Z,Zhao J, Öhlschlegel C, Odermatt B, Heitz PU Heitz. Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer. *Histopathology* 2004; 44:332.
- 14 Dellapasqua S, Maisonneuve P, Viale G, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome of apocrine breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013;13:95-102.
- 15 Tang F, Wei B, Tian Z, Gilcrease M Z, Huo L, Albarracin C T, Resetskova E, Zhang H, Sahin A, Chen J, Bu H, Abraham S, Wu Y. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges. *Histopathology* 2011;59:106-115.
- 16 Jun Wang, Bing Wei, Constance T Albarracin, Jianhua Hu, Susan C Abraham and Yun Wun. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2014;14:147.
- 17 Marginean F, Rakha EA, Ho BC, Ellis IO, Lee AH. Histological features of medullary carcinoma and prognosis in triple-negative basal-like carcinomas of the breast. *Mod Pathol*. 2010;23(10):1357-63.
- 18 Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Öhlschlegel C, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol* 2012;23:2843–51.
- 19 Hirokawa M, Sugihara K, Sai T, Monobe Y, Kudo H, Sano N, et al. Secretory carcinoma of the breast: a tumour analogous to salivary gland acinic cell carcinoma? *Histopathology* 2002;40:223–229.
- 20 Vieni S, Cabibi D, Cipolla C, Fricano S, Graceffa G, Lattari MA. Secretory breast carcinoma with metastatic sentinel lymph node. *World J Surg Oncol* 2006;4:88

- 21 McClenathan JH, de la Roza G. Adenoid cystic breast cancer. *Am J Surg* 2002;183(6):646-9.
- 22 Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: Prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 1999;10:413-419.
- 23 Perkins G, Babiera G, Bedrosian I, Gonzalez-Angulo A, Whitman G, Yang W, Strom E, Woodward W, Tereffe W, Yu T, Oh J, Buchholz T, Middleton L. Mucinous breast carcinoma: occult multifocality/multicentricity in a favorable disease. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl):4117.
- 24 Machalekova K., Kajo K., Bencat M. Unusual Occurrence of Rare Lipid-Rich Carcinoma and Conventional Invasive Ductal Carcinoma in the One Breast: Case Report. *Case Rep. Pathol* 2012;2012:387045.
- 25 Shujian Xu, Cui Zhao, Kai Meng, Xilong Wang, Zhongming Jia, Yong Han, Guoqiang Zhang, Zhenlin Yang: Lipid-rich carcinoma of male breast in Chinese: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4425-4428.
- 26 Umekita Y, Yoshida A, Sagara Y, Yoshida H. Lipid-Secreting Carcinoma of the Breast: A Case Report and Review of the Literature. *Breast Cancer* 1998;5(2):171-173.
- 27 Cong Y, Lin J, Qiao G, et al. Lipid-rich carcinoma of the breast: a report of two cases and a literature review. *Oncol Lett* 2015;9:1729-1732.
- 28 Bigotti G, Coli A, Butti A, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:691-696.
- 29 Nicoletti S, Papi M, Drudi F, Fantini M, Canuti D, Tamburini E, Possenti C, Pasquini E, Brisigotti M, Ravaioli A. Small cell neuroendocrine tumor of the breast in a 40 year-old woman: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:201.

- 30 Adegbola T, Connolly CE, Mortimer G. Small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a report of three cases and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005;58:775-778.
- 31 Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn Clin Oncol* 2012;42:375-86.
- 32 Lakis S, Kotoula V, Eleftheraki AG, Batistatou A, Bobos M, Koletsis T, Timotheadou E, Chrisafi S, Pentheroudakis G, Koutras A, Zagouri F, Linardou H, Fountzilias G. The androgen receptor as a surrogate marker for molecular apocrine breast cancer subtyping. *Breast*. 2014;23:234-243.
- 33 Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, Seruga B, Tannock IF, Ocana A, Amir E. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nat Cancer Inst* 2014;106(1):djt319.
- 34 Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Shao MM, Law BK, Tan PH, Tse GM. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2218-2228.
- 35 Kirova YM1, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005;104(4):856-63.
- 36 Strobbe LJ, Peterse HL, van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJ. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:101-109.

Quimioterapia adjuvante nos tumores luminiais

O tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama luminal é um assunto complexo, devido à eficácia da terapia endócrina adjuvante, além da sensibilidade variável dos tumores receptores hormonais positivos à quimioterapia.

Inicialmente, devemos classificar os tumores baseados nas características clínico-patológicas, para a partir daí definirmos o risco de recorrência e o melhor tratamento complementar.¹ A utilização do ki-67 é controversa devido à variabilidade laboratorial. No geral ki-67 < 14% caracteriza risco baixo e valores superiores indicam uma maior taxa de proliferação.² Há poucos dados na literatura para uso de quimioterapia adjuvante em pacientes > 70 anos. A Tabela 1 sugere uma classificação de risco, para definirmos o tratamento adjuvante.

BAIXO	INTERMEDIÁRIO	ALTO
T ≤ 0,5cm		T > 2cm
T 0,6 a 1cm e sem fatores adversos: - Grau 3 - IAL presente * - < 35 anos	T 0,6 a 1 cm e a presença de 1 dos fatores adversos: - Grau 3 - IAL presente * - < 35 anos	pN1mi ?
T 1 a 2cm, grau 1 e sem fatores adversos: - IAL presente * - < 35 anos	T 1 a 2 cm e a presença de 1 dos fatores: - Grau ≥ 2 - IAL presente * - < 35 anos	Linfonodo positivo, principalmente se >3 linfonodos.
Teste genômico baixo risco	Oncotype/Prosignarisco intermediário	Teste genômico alto risco

*IAL: invasão angio-linfática

Os dados que apoiam a quimioterapia adjuvante e, especificamente, a administração de antraciclina e taxano na terapia adjuvante se baseiam na metanálise do “Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group” (EBCTCG). Os resultados publicados sobre quimioterapia adjuvante mostram reduções convincentes nas taxas de recorrência e morte em todas as faixas etárias.³

Tumores < 0,5cm são considerados de muito baixo risco e está indicada hormonioterapia adjuvante (Nível 2B).⁴ Nestes casos, o objetivo seria mais a redução do risco de câncer na mama contralateral. Os outros casos de baixo risco está indicado apenas tratamento hormonal (Nível 1).⁴

O tumores > 0,5cm devem ser divididos em baixo risco, e aqueles com características prognósticas desfavoráveis (invasão angiolinfática, alto grau nuclear, alto grau histológico). O benefício com quimioterapia nestes pacientes com axila negativa é pequeno.⁵ De acordo com guidelines NCCN é recomendado realização de teste genômico em tumores > 0,5cm (Nível 2A).⁴ Contudo, o custo do exame limita muito sua utilização. Nos Estados Unidos apenas cerca de um terço dos pacientes com indicação realizam o exame.⁶ Um estudo que avaliou o uso do Oncotype em 173 pacientes (69 para validação) a correlação entre características histopatológicas e o RS (score de recorrência) do Oncotype DX sugere um algoritmo para solicitação do exame DX, facilitando a utilização.⁷

Assim, nos pacientes de risco intermediário o ideal seria a realização de testes genômicos para avaliação do risco de recorrência, e a partir daí definição da indicação da terapia sistêmica.⁸ É importante enfatizar que os parâmetros clínicos conjuntamente com o score de recorrência aumentam ainda mais a acurácia prognóstica deste índice. Quando definido por quimioterapia, favorecemos 4 ciclos de docetaxel e ciclofosfamida (TC). Considerando as evidências indiretas de que os antracíclicos possam não ser tão eficazes nas portadoras de tumores HER-2 negativos⁹ e o risco associado de leucemia/mielodisplasia e cardiotoxicidade, o esquema TC destaca-se como uma excelente alternativa para as

pacientes com risco intermediário. A combinação de TC foi comparada com a quimioterapia AC em um estudo com 1016 mulheres com câncer de mama de estágio I a III (70% RH positivo). Com um acompanhamento médio de 7 anos houve benefício em DFS global (81% vs. 75%; HR, 0,74; IC 95%, 0,56-0,98; P =0,033) e OS (87% vs. 82%; HR, 0,69; 95% CI, 0,50-0,97; P =0,032), a favor de TC.¹⁰

Já aos pacientes de alto risco é sugerido o uso de quimioterapia adjuvante (NÍVEL 1). Contudo, nos pacientes com metástase linfonodal axilar $\leq 2\text{mm}$ é controverso. (NÍVEL 2B). Os esquemas ideais são baseados em antracíclicos e taxanos.

Abaixo estão relacionados diversos regimes apropriados:

- AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) a cada 3 semanas por 4 ciclos¹¹
- EC (epirrubicina/ciclofosfamida) a cada 3 semanas por 4 ciclos¹²
- TC (ciclofosfamida e docetaxel) por 4 ciclos a cada 3 semanas¹⁰
- CMF clássico (ciclofosfamida/metotrexate e 5fluoruracil) a cada 28 ciclos por 6 ciclos¹³
- AC 4 ciclos seguidos de docetaxel 4 ciclos a cada 3 semanas¹⁴
- AC 4 ciclos seguidos de paclitaxel semanal por 12 semanas¹⁵

O regime AC-T dose densa não foi significativo em termos de risco de recorrência (HR=0,86; p=0,26) em mulheres tratadas com tamoxifeno, mas significativo somente naquelas com RE negativo.¹⁶

Estudo de fase III recente avaliou o benefício do 5-fluoruracila ao esquema FEC. Com seguimento mediano de 7 anos, o estudo mostrou que a adição de 5-fluoruracila não mostrou benefício no esquema sequencial com antracíclico, ciclofosfamida e taxano.¹⁷

A eficácia de TC versus antraciclina associadas a taxanos foi avaliada em análise combinada de 3 estudos fase III (ABC), com o objetivo de testar a não-inferioridade de 6 ciclos de TC em pacientes com câncer de mama Her 2 negativo.¹⁸ Este estudo, TC x 6, não conseguiu demonstrar não-inferioridade em relação a esquemas contendo antraciclina e

taxanos. Embora não planejada, a análise do subgrupo de pacientes receptores hormonais positivos e linfonodos negativos sugere a não-inferioridade do esquema TC versus um esquema contendo antraciclinas, sendo este talvez o subgrupo no qual a omissão de antraciclinas possa ser considerada. Estudo apresentado na ASCO 2017, PlanB Trial, com desenho semelhante conseguiu demonstrar a não inferioridade de TC em pacientes de alto risco.¹⁹ Estudos adicionais são necessários para definir o real impacto de antraciclinas no câncer de mama Her2 negativo.

Análise Conjunta de Antraciclinas em Ensaios de Câncer Precoce de Mama (ABC), apresentada na reunião anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) 2016, comparou a quimioterapia baseada em TC versus um esquema com antraciclina, ciclofosfamida e taxanos em paciente com câncer de mama inicial de alto risco, HER2 negativo.¹⁸ Esta análise mostrou que 6 ciclos de TC são inferior à quimioterapia com antraciclina.

Não há dúvida de que a quimioterapia adjuvante aumenta a sobrevida de portadoras de câncer de mama, e que esquemas mais agressivos produzem maior ganho tanto relativo quanto absoluto. Vale ressaltar que o ganho relativo é basicamente semelhante nos vários estádios. Entretanto, o ganho absoluto depende diretamente do risco de recorrência.

Referências bibliográficas

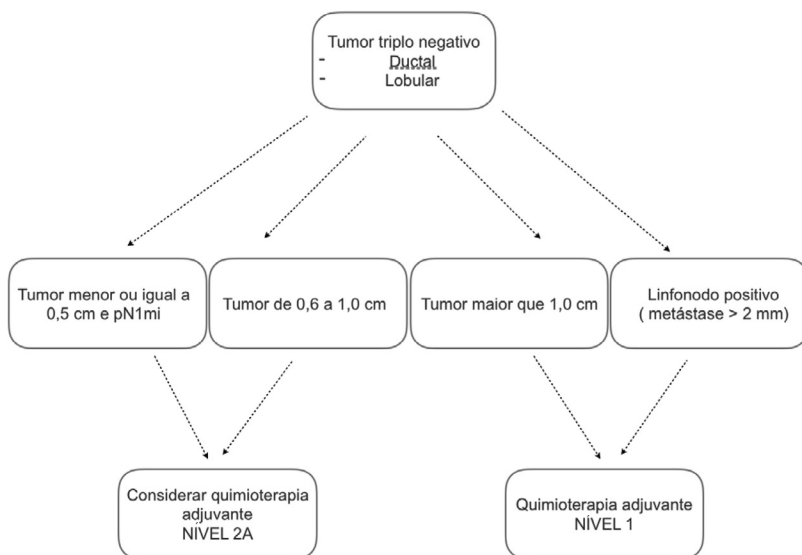
1. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol* 2016; 34:2303.
2. Mitch D, et al. Assessment of Ki67 in Breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1656.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG),

- Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.
4. NCCN Breast Cancer version 2.2016.
 5. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667.
 6. Amila O, et al. A novel nomogram model can predict Oncotype DX results thus reducing healthcare expenditures, SABSC, 2016.
 7. Allison KH, et al. Routine pathologic parameters can predict Oncotype DX recurrence scores in subsets of ER positive patients: who does not always need testing? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131:413.
 8. Harris LN, Ismaila N, McShane 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 Oncol* 2016; 34:1134.
 9. Gennari A, et al. HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclines in Early Breast Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:14.
 10. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
 11. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from

- the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
12. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and uorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
 13. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-93.
 14. von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-85.
 15. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671.
 16. Donald A. Berry, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658.
 17. Del Mastro L, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1863, 20
 18. Harbeck N, Gluz O 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. *J Clin Oncol* 2017; 35(15), 504-504.

Quimioterapia adjuvante para câncer de mama triplo negativo

ALGORITMO



Quimioterapia é o principal tratamento sistêmico para câncer de mama triplo negativo. Para pacientes com receptores hormonais negativos e tumores maiores que 0,5cm ou linfonodo positivo (independente do tamanho do tumor), está recomendada a quimioterapia adjuvante (NÍVEL 1A). A redução de risco de recorrência é proporcional ao tamanho do tumor. Desta forma, tumores maiores apresentam melhor benefício com o tratamento adjuvante. Não há benefício do tratamento adjuvante para pacientes com tumores menores de 0,5 cm e linfonodo negativo.

Para tumores entre 0,6 e 1,0 cm, devem ser avaliados fatores de prognóstico adverso, tais como: grau 3, invasão vascular ou linfática, idade < 35 anos.

Para selecionar as pacientes que terão maior benefício com o tratamento é necessário mensurar o risco de recorrência e morte pelo câncer de mama. Calculadoras de risco ajudam a estimar o risco específico de recorrência do câncer de mama, mortalidade e o benefício da quimioterapia. Essas calculadoras porém não substituem testes moleculares, assim como também não levam em conta todos os biomarcadores e as relações entre a biologia tumoral e os efeitos do tratamento. Entre as calculadoras disponíveis, a *Adjuvant! Online* baseia-se nos dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) e é a mais estudada e validada¹⁻⁷. Outras calculadoras são *Cancermath.net*^{8,9}, o projeto FinProg10,11, e *PREDICT*¹²⁻¹⁵.

Os dados que dão suporte à quimioterapia adjuvante (*versus* nenhum tratamento), e especificamente à administração de antracíclico e taxano, são da metanálise de 2012 do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), revisando os resultados do tratamento adjuvante do câncer de mama, com os seguintes desfechos:

- Diminuição do risco de recorrência de 47 para 39% (risco relativo 0,73, IC95% 0,68-0,79)
- Diminuição da mortalidade por câncer de mama de 36 para 29% (Risco relativo 0,79, IC95% 0,72-0,85)
- Diminuição da mortalidade global de 40 para 35% (risco relativo 0,84, IC95% 0,78-0,91)

A meta-análise sugeriu que regimes contendo antracíclico tiveram desfechos iguais ou melhores ao clássico CMF^[16]. Em mais de 5000 mulheres, o uso de dose padrão de antracíclico, comparado ao CMF, foi associado a desfechos semelhantes, tais como risco de recorrência (41 *versus* 42%), mortalidade por câncer de mama (32 *versus* 33%), e mortalidade global (33 *versus* 35 %) em 10 anos. E a adição de taxanos aos esquemas com antracíclico foi associada à redução do risco de recorrência, mortalidade por câncer de mama e mortalidade global quando comparada a outros regimes citotóxicos¹⁶:

- Uma redução do risco de recorrência de 35 para 30% (risco relativo [RR] 0,84, IC 95% 0,78-0,91)
- A redução no risco de mortalidade por câncer de mama de 24 para 21% (RR 0,86, IC 95% 0,79-0,93)
- A redução em mortalidade global de 27 a 24% (RR 0,90, IC de 95% 0,79-0,93)

Embora nenhum regime tenha provado ser superior à AC-T (Doxorrubicina e Ciclofosfamida, seguidos por taxano), regimes sem antracíclicos podem ser apropriados para certos grupos de pacientes:

- Pacientes com doença de baixo risco (linfonodo negativo, tumores < 1 cm)
- Pacientes com história de doença cardíaca, lembrando que idade avançada e radiação prévia da parede torácica são fatores de risco adicionais para a cardiotoxicidade.

Quando os antracíclicos não são aceitáveis, pode ser utilizado o esquema Docetaxel e Ciclofosfamida (TC)¹⁷. Alguns dados sugerem que TC seja mais efetivo que AC¹⁸⁻¹⁹. No estudo United States Oncology Trial 9735, mais de 1016 mulheres com câncer de mama, EC I a III, Her2 negativo foram randomizadas para AC e TC. Com mediana de seguimento de 7 anos, TC resultou em tanto sobrevida livre de doença (81 *versus* 75 %), quanto sobrevida global (87 *versus* 82 %) maiores, quando comparado a AC. A Análise dos Antracíclicos no Early Breast Cancer (ABC) Trials, apresentado na American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016, comparou TC versus AC-T²⁰. E, dados preliminares do estudo sugerem que tumores de alto risco, com receptor positivo ou triplo negativos, se beneficiam mais dos antracíclicos.

O tratamento sugerido para câncer de mama triplo negativo é baseado em combinação de antracíclico e taxano (NÍVEL 2B). Os esquemas de dose-densa (AC a cada 2 semanas) têm demonstrado maior benefício. Para pacientes com baixo risco, o esquema TC tem

se mostrado apropriado, assim como também é uma opção para as pacientes com história de doença cardíaca.

O tratamento com esquema de dose-densa é associado à maior sobrevida livre de doença e tolerância similar comparada ao esquema padrão (a cada 3 semanas). A melhora em sobrevida livre de doença é vista principalmente nestes tumores com receptor hormonal negativo. A metanálise de dose-densa *versus* esquema padrão, incluindo 10 estudos e mais de 11.000 mulheres, observou o seguinte²¹:

- 3 estudos (n=3.337) com a mesma dose em esquema dose-densa e em esquema de administração padrão mostraram que o esquema de dose-densa melhorou sobrevida livre de doença (risco relativo 0,83, IC95% 0,73-0,94) e sobrevida global (risco relativo 0,84, IC95% 0,72-0,98).
- Em 7 estudos (n=8.652) com regimes usando intervalo-padrão, mas com agentes e/ou doses diferentes, também foi demonstrado melhora em sobrevida livre de doença com esquema de dose densa (risco relativo 0,81, IC95% 0,73-0,88) e sobrevida global (risco relativo 0,85, IC95% 0,75-0,96).
- O benefício em sobrevida livre de doença foi visto em mulheres com tumor com receptor de estrógeno negativo (risco relativo 0,71, IC95% 0,56-0,98), mas não em mulheres com doença com receptor de estrógeno positivo (risco relativo 0,92, IC 95% 0,75-1,12).
- O tratamento em dose-densa não está associado a mais eventos adversos relacionados ao tratamento. Em um desses estudos, as pacientes tratadas com dose densa tiveram menos episódios de neutropenia febril se comparado ao esquema a cada 3 semanas, por causa do uso de fatores de crescimento²².

Um estudo, que não foi incluído na metanálise, fornece suporte adicional à terapia de dose-densa, o estudo Eastern Cooperative Oncology Group 1199 (ECOG 1199) avaliou mulheres com tumores

com linfonodo positivo (N1 or N2) ou alto risco e linfonodo negativo com T2 ou T3, tratadas com AC a cada 3 semanas, por 4 ciclos, e randomizadas para receber Paclitaxel ou Docetaxel, semanalmente ou a cada 3 semanas¹⁷. Comparado com Paclitaxel a cada 3 semanas, o tratamento semanal resultou em:

- Significante melhora em sobrevida livre de doença em 5 anos (81,5 *versus* 76,9 %, respectivamente; risco relativo 1,27, IC95% 1,03-1,57)
- Significante melhora em sobrevida global em 5 anos (89,7 *versus* 86,5 %; risco relativo 1,32, IC95% 1,02-1,72)

O seguimento mediano a longo prazo, com 12,1 anos, mostrou resultados similares, embora menos pronunciados, favorecendo Paclitaxel semanal ao invés do esquema tradicional a cada 3 semanas. O Paclitaxel semanal melhorou sobrevida livre de doença e sobrevida global principalmente em cânceres triplo negativos (risco relativo 0,69; $p = 0.010$ e risco relativo 0,69; $p = 0.019$, respectivamente)²³.

Estudos de fase III avaliando o papel de platinantes na adjuvância em pacientes com tumores triplo negativos não foram ainda reportados. No entanto, como dois estudos de tratamento neoadjuvante (GeparSixto e CALGB 40603) mostraram significativo aumento da taxa de resposta patológica completa (RCp) com a adição de platina a paclitaxel semanal, e o GeparSixto mostrou aumento no intervalo livre de doença. É possível que agentes platinantes sejam igualmente eficientes no tratamento adjuvante.

O estudo BEATRICE, o primeiro dedicado exclusivamente ao tratamento adjuvante de pacientes triplo negativas, não demonstrou benefício com a incorporação de bevacizumabe ao tratamento quimioterápico convencional²⁴.

O estudo E1199 comparou 4 ciclos de AC a cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de paclitaxel a cada 3 semanas com paclitaxel semanal (12 semanas consecutivas de 80 mg/m²), docetaxel a cada

21 dias (4 ciclos) e docetaxel semanal (12 semanas consecutivas de 35 mg/m²)¹⁷. Na atualização com mais de 12 anos de acompanhamento desse estudo, em 1.025 pacientes triplo-negativas incluídas, paclitaxel semanal aumentou a sobrevida livre de doença (risco relativo 0,69; p=0,01) e a sobrevida global (risco relativo 0,69; p=0,019) quando comparado com paclitaxel a cada 3 semanas (sobrevida livre de doença de 59 *versus* 69% e sobrevida global de 66 *versus* 75%).

ESQUEMAS RECOMENDADOS:

1ª opção

❖ AC-T dose-densa

4 ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m² EV, e ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, ambas no D1, a cada 14 dias, seguidas de paclitaxel, 80 mg/m² EV, semanal, por 12 semanas; G-CSF, 300 mcg SC, é administrado do D2 ao D12 de cada um dos 8 ciclos.

Opções aceitáveis

❖ AC-T

4 ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m² EV, e ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, ambas no D1, a cada 21 dias, seguidas de paclitaxel, 80 mg/m² EV, semanal, por 12 semanas.

❖ TAC

Docetaxel, 75 mg/m² EV, doxorrubicina, 50 mg/m² EV, e ciclofosfamida, 500 mg/m² EV, todos no D1, a cada 21 dias) com suporte de pegfilgrastim, dose única de 6 mg SC, no D2 (caso não disponível, G-CSF, 300 mcg SC, do D2 ao D14), associado a ciprofloxacino, 500 mg VO, de 12/12 h, do D5 ao D14, por 6 ciclos.

❖ AC seguido de docetaxel

4 ciclos de doxorubicina, 60 mg/m² EV, e ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, ambos no D1, a cada 21 dias, seguidos de 4 ciclos de docetaxel, 100 mg/m² EV, no D1, a cada 21 dias.

❖ EC seguido de docetaxel

3 ciclos de ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, epirrubicina, 100 mg/m² EV, a cada 3 semanas, seguidos de 3 ciclos de docetaxel, 100 mg/m² EV, no D1, a cada 21 dias.

❖ Considerar (extrapolação do tratamento neoadjuvante) o esquema de Carboplatina + Paclitaxel --> AC dose densa

Carboplatina AUC 6 a cada 3 semanas × 4 (ou AUC 2 semanalmente × 12) com paclitaxel, 80 mg/m² EV semanalmente × 12, seguido de AC dose-densa × 4 ciclos.

Referências Bibliográficas

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
- 2 Adjuvant! Breast Cancer Help Files. www.adjuvantonline.com/index.jsp (Accessed on February 02, 2017).
- 3 Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
- 4 Baum M, Ravdin PM. Decision-making in early breast cancer: guidelines and decision tools. *Eur J Cancer*. 2002 ;38(6):745-9.
- 5 Lippman ME, Hayes DF. Adjuvant therapy for all patients with breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):80-2.

- 6 Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1239-51.
- 7 Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2716-25.
- 8 Michaelson JS, Chen LL, Bush D, Fong A, Smith B, Younger J. Improved web-based calculators for predicting breast carcinoma outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(3):827-35.
- 9 <http://cancer.lifemath.net/> (Accessed on February 02, 2017).
- 10 Lundin J, Lundin M, Isola J, Joensuu H. A web-based system for individualised survival estimation in breast cancer. *BMJ* 2003 ;326(7379):29
- 11 www.finprog.org/default.asp (Accessed on February 02, 2017).
- 12 de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJ, Putter H, van de Velde CJ, Hurria A, Liefers GJ, Portielje JE. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2016 ;114(4):395-400.
- 13 Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, Caldas C, Pharoah PD. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(1):R1.
- 14 Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, Caldas C, Pharoah PD. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011 ;37(5):411-7.
- 15 Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt

- MK, Sherman M, Greenberg DC, Green AR, Gelmon KA, Kosma VM, Olson JE, Beckmann MW, Winqvist R, Cross SS, Severi G, Huntsman D, Pylkäs K, Ellis I, Nielsen TO, Giles G, Blomqvist C, Fasching PA, Couch FJ, Rakha E, Foulkes WD, Blows FM, Bégin LR, van't Veer LJ, Southey M, Nevanlinna H, Mannermaa A, Cox A, Cheang M, Baglietto L, Caldas C, Garcia-Closas M, Pharoah PD. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer* 2012;107(5):800-7.
- 16 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012 ;379(9814):432-44.
- 17 Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, George W, Sledge GW, Wood WC, Davidson NE. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1663-1671.
- 18 Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381.
- 19 Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J, Hyman WJ, Richards DA, Mennel RG, Boehm KA, Mey-

- er WG, Asmar L, Mackey D, Riedel S, Muss H, Savin MA. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 ;27(8):1177-83.
- 20 BluInterim JL, et al. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER2-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;l 34 (suppl; abstr 1000).
- 21 Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010 ;102(24):1845-54.
- 22 Citron ML. Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. *Breast Care (Basel)* 2008;3(4):251-255.
- 23 Sparano JA, Zhao F2, Martino S2, Ligibel JA2, Perez EA2, Saphner T2, Wolff AC2, Sledge GW Jr2, Wood WC2, Davidson NE. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015 ;33(21):2353-60.
- 24 Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933-42.

Quimioterapia adjuvante para tumores Her-2 positivo

O impacto da quimioterapia adjuvante no ganho de sobrevida das portadoras de tumores de mama já se encontra bem estabelecido na literatura médica. As pacientes com tumores HER2 positivo tem pior prognóstico que o aquelas com tumores negativos para esse receptor¹. (NÍVEL 1)

O pilar da terapêutica adjuvante das pacientes com câncer de mama HER-2 positivo se baseia em um esquema de quimioterapia associada ao trastuzumabe por um ano(dose de ataque de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg EV a cada 3 semanas até que se complete o total de um ano de tratamento) ².(NÍVEL 1)

A utilização do Pertuzumabe associado a trastuzumabe no contexto do tratamento adjuvante foi avaliada em um estudo fase III apresentado na reunião annual da ASCO, em 2017 (American Society of Clinical Oncology) com resultado estatisticamente positivo, mas com benefício absoluto muito discreto, necessitando, na nossa análise, de um maior amadurecimento dos dados para que essa estratégia seja incorporada na prática médica³.(NÍVEL 2)

A escolha do esquema de quimioterapia adjuvante no subtipo HER-2 positivo se baseia na definição de categoria de risco padrão para câncer de mama, sendo todo tumor maior que 1cm e HER-2 positivo considerado de alto risco. (NÍVEL 2)

Atualmente os seguintes esquemas são considerados apropriados no tratamento adjuvante:

a) 6 ciclos de Carboplatina (AUC 6), trastuzumabe e docetaxel(75 mg/m² EV) a cada 3 semanas,seguido do uso isolado do trastuzumabe , a cada 3 semanas até completar um ano⁴. (NÍVEL 1)

b) esquema AC-TH, que consiste em doxorrubicina (60 mg/

m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) a cada 21 dias, por 4 ciclos, seguidas de paclitaxel (175 mg/m²) por 4 ciclos ou semanalmente por 12 semanas (80 mg/m²) ou ainda docetaxel (100 mg/m²) a cada 21 dias, em combinação com trastuzumabe a cada 21 dias por 1 ano^{5,6}. (NÍVEL 1)

Caso o tumor tenha receptores hormonais positivos, deve-se iniciar hormonioterapia adjuvante logo ao fim da quimioterapia⁷. (NÍVEL 1)

Referências bibliográficas

1. Gonzalz-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 tumor 1cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(34): 5700-5706.
2. Perez EA, Romond EH, SumanVJ, 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): 3744-53.
3. Minckitz GV, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer (Aphinity). *N Engl J Med* 2017 ;S1-10.
4. Slamon DJ, Eiermann W, Giermek J and On Behalf of the BCIRG-006 Investigators. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016 ; 15(76) (4 Supplement) S5-04.

5. Martine JGB, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvante chemotherapy in HER2-positive breastcancer. *N Engl J Med* 2005 ;353: 1659-1672.
6. Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365: 1273-1283.
7. BreastCancerTrialists' CollaborativeGroup (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005 ; 365 (9472): 1687-717.

Quimioterapia adjuvante para tipos especiais de câncer de mama

Os carcinomas mamários consistem em inúmeras histologias. Há vários subtipos histológicos raros (não ductais e não lobulares clássicos) heterogêneos na sua apresentação, classificação patológica e evolução clínica. Devido à raridade destas neoplasias, não há estudos randomizados que definam seu tratamento ideal, sendo que a maioria das descrições na literatura advém de relatos e séries de casos¹.

Prognóstico favorável, Receptor Hormonal (RH) positivo

1.1 Carcinoma tubular

O carcinoma tubular (CT) é mais frequente em pacientes idosas, com tumores de menores dimensões à apresentação, com significativo menor envolvimento linfonodal e menor frequência de alterações genéticas quando comparados a outros tipos de carcinomas mamários^{2,3}.

Classificação Imunofenotípica

O CT apresenta-se frequentemente com receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) positivos, de baixo grau, com expressão de Her 2 negativa⁴.

Fatores prognósticos e tratamento

O CT tem excelente prognóstico a longo prazo, tendo-se demonstrado sobrevida semelhante a mulheres sem diagnóstico de câncer de mama⁵. Recorrência após mastectomia ou cirurgia conservadora é raro e CT localizados são candidatos a terapias conservadoras. Devido ao risco de recorrência local baixa, alguns centros consideram que radioterapia adjuvante é desnecessária após cirurgias conservadoras. Metástases axilares são infrequentes e, quando

observadas, raramente envolvem mais de um linfonodo axilar. Dessa forma, quimioterapia adjuvante sistêmica e dissecação de linfonodos axilares são consideradas desnecessárias por alguns grupos⁴⁻⁶.

1.2 Carcinoma cribriforme invasivo

O carcinoma cribriforme invasivo (CCI) trata-se de um carcinoma invasivo de excelente prognóstico, correspondente a 0.8-3.5% de todos os carcinomas mamários. Em geral, acomete pacientes de idade entre 53-58 anos. O CCI apresenta imunofenotipagem similar a outros carcinomas de baixo grau, com alterações genéticas comumente encontradas na maioria dos carcinomas luminais^{7,8}.

Classificação Imunofenotípica

ICC apresenta RE e RP positivos, respectivamente em 100% e 69% dos casos⁹.

Fatores prognósticos e tratamento

A sobrevida em 10 anos do ICC varia de 90% a 100%. Não há recomendação de quimioterapia adjuvante. Recomenda-se terapia endócrina isolada ou nenhuma terapia adjuvante. Observam-se excelentes resultados em estudo que avaliou o uso infrequente de quimioterapia neste contexto. A relevância clínica destes achados sugere que não haja excesso no tratamento de histologias de desfechos favoráveis como o ICC^{10,11}.

1.3 Carcinoma mucinoso puro

A definição histológica do carcinoma mucinoso puro (CMP) requer a presença do componente mucinoso em toda a extensão da lesão. Representa 1%-4% de todos os cânceres mamários, acometendo sobretudo pacientes idosas (média de idade 71 anos). Apesar de apresentar-se com tumores de maiores tamanhos, o comprometimento linfonodal é raro¹².

Classificação Imunofenotípica

CMP é definido como tumor de baixo grau. As maioria das leões bem diferenciadas frequentemente associam-se a RE (>90%)

e RP (81.5%) positivos e Her-2 negativo. No entanto, raros casos de Her-2 positivos foram relatados. Comprometimento linfonodal clínico é infrequente¹³.

Fatores prognósticos e tratamento

CMP tem prognóstico favorável com taxas de sobrevivência, respectivamente, em 5, 10, 15 e 20 anos de 94%, 89%, 85% e 81%. A frequência do uso de tratamento adjuvante sistêmico é descrito em 10-37% com quimioterapia e 33-84% com terapia endócrina¹⁴⁻¹⁵.

1.4 Carcinoma papilar invasivo

O carcinoma papilar invasivo (CPI) corresponde a menos de 1% a 2% dos cânceres de mama e apresenta-se tipicamente em pacientes pós-menopausadas, com apenas 15% dos casos, ocorrendo em mulheres abaixo de 50 anos¹⁶.

Classificação Imunofenotípica

No total, 100% dos tumores tem RH positivos e HER-2 negativos.

Fatores prognósticos e tratamento

Há dados limitados sobre prognóstico de CPI. Em 35 pacientes com câncer de mama desta histologia observadas no estudo NSA-BP-B04 trial, após cinco anos de seguimento, ocorreram apenas três recorrências tumorais após tratamento, incluindo uma paciente que evoluiu ao óbito por doença metastática¹⁷.

1.5 Carcinoma apócrino

Microscopicamente os carcinomas apócrinos (CA), apresentam o mesmo crescimento arquitetural dos carcinomas ductais invasivos subtipo não específico (CDNE), diferindo apenas na citologia. A incidência de acometimento linfonodal axilar varia de menos de 1% a 4%.

Classificação Imunofenotípica

Estes tumores apresentam RE e RP positivos em, respectivamente, 3.8%–60% e 4.8%–40% dos casos, HER-2 positivo em 50%, com índice de proliferação de 6.9%–23.7%¹⁸

Fatores prognósticos e tratamento

O prognóstico do CA é semelhante aos CDNE quando comparados em mesmo estágio e grau. Considerações sobre o tratamento do CA depende na imunistoquímica específica, similar ao tratamento dos CDNE^{19,20}.

1.6 Carcinoma neuroendócrino

A maioria dos pacientes com carcinoma neuroendócrino (CN) tem média de idade de 60–70 anos²¹.

Classificação Imunofenotípica

Estes tumores apresentam, comumente, RH positivos, porém carcinomas neuroendócrinos são comumente RE positivo, mas com características semelhantes aos cânceres triplo negativos²².

Fatores prognósticos e tratamento

O prognóstico do CN é descrito na literatura como semelhante aos CDNE, no entanto, um recente estudo de séries de casos demonstrou um desfecho pior para os CN em relação aos CDNE. O grau de diferenciação do CN parece ser um fator de risco independente para o pior prognóstico. A terapia combinada de cirurgia, radioterapia e quimioterapia é o tratamento padrão recomendado^{23,24}.

Prognóstico favorável, RH negativos

2.1 Carcinoma medular

O carcinoma medular representa cerca de 1 a 7% de todos os cânceres de mama, com idade média de 45 a 52 anos. Em um grande estudo com quase 1.500 pacientes com CM, apenas 27% apresentam axila positiva. Apesar de não haver indicação de pesquisa de mutação do BRCA nesta população, há fortes indicativos de que o CM pode estar relacionado a esta alteração genética²⁵.

Fatores prognósticos e tratamento

Paradoxalmente às características histológicas, CM usualmente apresenta bom prognóstico em relação aos CDNE, com sobrevida livre de progressão (SLP) de 95% e sobrevida global (SG) de 85% em dez anos^{26,27}. Menos de 10% dos casos de CM há comprometimento linfonodal axilar ao diagnóstico. Recomenda-se que o CM deve ser tratado semelhante aos CDNE de acordo com as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), na medida em que há dados que comprovam os ganhos de SLP e OS nos pacientes com CM tratados com quimioterapia adjuvante, comparados àqueles com CM, o que não ocorreu com os pacientes não submetidos à quimioterapia²⁸.

2.2 Carcinoma secretor

O carcinoma secretor (CS) também denominado de carcinoma juvenil é extremamente raro, acometendo, em geral, a paciente na quarta década de vida. Envolvimento linfonodal ocorre em cerca de 15% dos casos ao diagnóstico inicial.

Classificação Imunofenotípica

Este subtipo apresenta-se como triplo negativo²⁹.

Fatores prognósticos e tratamento

O CS tem prognóstico favorável em crianças e adolescents, mas parece ser mais agressivo em pacientes mais idosos. Recomenda-se mastectomia, ao invés de cirurgia conservadora. Recorrências podem ser observadas após 20 anos do diagnóstico inicial, logo o seguimento prolongado é recomendado^{30,31}.

Adenoide cístico

O adenoide cístico (AC) corresponde a aproximadamente 0.1% de todas as neoplasias de mama, com baixo potencial de malignidade. Acomete, em geral, mulheres com 60 anos. Metástase axilares são raras, no entanto, as pacientes podem apresentar metástases à distância^{32,33}.

Classificação Imunofenotípica

O tumor apresenta fenótipo triplo negativo^{34,35}.

Fatores prognósticos e tratamento

A sobrevida, respectivamente, em 5, 10 e 15 anos é de 85%–88%, 75% e 60%, nesses tumores. Metástases são raras e podem ser detectadas muitos anos após o diagnóstico inicial, mesmo na ausência de metástase linfonodal, sendo o pulmão o principal sítio. O tratamento definitivo recomendado é a mastectomia ou ressecção segmentar com margens livres com radioterapia adjuvante^{36,37}.

2.4 Células acinares

O carcinoma de células acinares (CCA) é considerado um dos tipos de tumores de glândula salivar *like* da mama, com diferenciação serosa. Apenas dezoito casos foram relatados na literatura, com idades variando de 35 a 80 anos. Três casos de metástase axilar linfonodal foram registrados³⁸.

Classificação Imunofenotípica

Esta neoplasia é caracterizada por fenótipo triplo negativo.

Fatores prognósticos e tratamento

A literatura classifica esse tumor como um de prognóstico favorável. Entretanto, mesmo em um curto período de seguimento desses casos, foram registradas recorrências sistêmicas e locais. Os tratamentos definitivos variam de quimioterapia neoadjuvante à mastectomia radical ou nodulectomia isoladamente³⁹.

Prognóstico desfavorável, RH positivo

3.1 Carcinoma de pequenas células

A literatura descreve menos de 40 casos de carcinoma de pequenas células de mama (CPC). Esta neoplasia assemelha-se aos tu-

mores primários de pulmão. A maioria dos pacientes está na sexta ou sétima décadas de vida e, aproximadamente, 59% apresentam comprometimento linfonodal.

Classificação Imunofenotípica

Frequentemente há expressão RE e RP, correlacionando-se com o grau de diferenciação celular. Os tumores bem diferenciados são mais susceptíveis a expressar receptores hormonais, com uma frequência que varia de 0% a 50%. O status Her-2 é tipicamente negativo^{40,41}.

Fatores prognósticos e tratamento

O tumor CPC é considerado um tumor agressivo com prognóstico ruim. A opção terapêutica mais efetiva parece ser a mastectomia radical com dissecação linfonodal axilar, seguida de quimioterapia adjuvante. Considerando que as características biológicas deste tipo de carcinoma da mama são semelhantes às CPC do pulmão, recomenda-se o emprego de quimioterapia baseada em platina e etoposídeo. A estratégia de tratamento individual, incluindo quimioterapia, radioterapia e terapia endócrina isolada ou em combinação, deve ser avaliada de acordo com a idade do paciente, tamanho do tumor, status linfonodal e fenótipo molecular⁴²⁻⁴⁴.

3.2 Carcinoma micropapilar invasivo

No acometimento pelo carcinoma micropapilar invasivo (CMI), a média de idade é de 52,5 anos, sendo que cerca de 70% dos pacientes apresentam linfonodos axilares comprometidos à apresentação inicial⁴⁵.

Classificação Imunofenotípica

Cerca de dois terços dos casos são RE positivos e até 68% são RP positivos, um terço dos pacientes tem status de HER-2 positivo e 66% Bcl-2 positivo. Mutação do P53 foi identificada em 48% dos casos dos casos⁴⁶.

Prognóstico desfavorável, RH negativo

4.1 Carcinoma metaplásico

A maioria são tumores de alto grau. O carcinoma metaplásico (CMe) é geralmente diagnosticado com doença T2, em mulheres maiores de 50 anos de idade. A incidência é <1% entre todos os carcinomas invasivos de mama, com uma proporção relativamente alta de mulheres afro-americanas ou hispânicas (20%). A maior parte dos estudos relatam uma menor taxa de envolvimento axilar, comparado aos CDNE⁴⁷⁻⁵⁰.

Classificação Imunofenotípica

A maioria dessas neoplasias de alto grau, com fenótipo triplo negativo, sendo poucos positivos para receptores hormonais ou superexpressão de HER-2 (0-8%)⁵¹.

Fatores prognósticos e tratamento

Estes tumores têm um elevado potencial metastático. Mais de 50% dos casos apresentam recorrência, com uma média de sobrevida global de 37 meses. A média de sobrevida livre de metástase é de 8-12 meses. O tratamento definitivo compreende em ressecção cirúrgica e radioterapia. Atualmente, há um limitado papel da quimioterapia^{52,53}.

4.2 Produtor de Lípide

O tumor responde por 1% a 2% de todos os cânceres de mama, com 84% dos pacientes relatados com idade menor ou igual a 50. Em uma série, 80% dos casos foram diagnosticados com acometimento de linfonodos axilares, sendo a maioria com três ou mais positivos. No total, 71% (35 de 49) foram diagnosticados com doença de estágio III⁵⁴.

Classificação Imunofenotípica

Na maior série (n=49), 100% dos pacientes apresentaram status

RE negativo e 90% negativo para RP. A superexpressão de Her-2 foi encontrada em 71,4% dos casos.

Fatores prognósticos e tratamento

As taxas de SG em 2 e 5 anos são de 64,6% e 33,2%, respectivamente, com uma SG média de 35 meses. O único fator independente preditor de sobrevida é o acometimento linfonodal. Em dados anteriores, 38,5% das pacientes morreram no primeiro ano após mastectomia⁵⁵.

Outras histologias

Angiossarcoma

Os casos de tumores primários de mama surgem no parênquima mamário e compreendem aproximadamente 0,04-0,05% dos tumores malignos primários da mama. Os angiossarcomas primários tendem a apresentar-se em doentes mais jovens, tipicamente entre 30-50 anos. O tratamento normalmente envolve mastectomia seguida de quimioterapia adjuvante. Há um papel limitado para a radioterapia. O prognóstico nestes casos é variável e depende do grau do tumor^{56,57}.

Referências bibliográficas

1. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs, 2nd edition. Lyon, France: IARC Press 2003) .
2. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM . Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. J Clin Oncol 1999; 17: 1442-1448.
3. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA . Tubular carcinoma of the breast: a population-based

- study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001; 7: 8-13.
4. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J . Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88: 860-864.
 5. Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, Lyon H . Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathology* 1985; 9: 271-280.
 6. Kitchen PR, Smith TH, Henderson MA, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Gusterson B, Brown RW, Gelber RD, Collins JP . Tubular carcinoma of the breast: prognosis and response to adjuvant systemic therapy. *Aust N Z J Surg* 2001; 71: 27-31.
 7. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J SurgPathol* 2008; 32: 513-523.
 8. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 2008; 216: 141-150).
 9. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG . Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1990; 21: 333-338.
 10. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20: 479-489.

11. . M. Colleoni et al. 2011 Outcome of special types of luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23: 1428–1436.
12. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors, tumors of the Breast and Female Genital Organs, 2nd edition. Lyon, France.
13. Sas-Korczyńska B, Mituś J, Stelmach A, Ryś J, Majczyk A. Mucinous breast cancer – clinical characteristics and treatment results in patients treated at the Oncology Centre in Kraków between 1952 and 2002. *Contemporary Oncology* 2014;18(2):120-123.
14. Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term followup of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(3): 541–547.
15. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. *Am J Surg* 2008; 196(4):549-51.
16. Otsuki Y, Yamada M, Shimizu S et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int* 2007; 57(7): 421–429.
17. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B . Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993; 71: 2507-2514.
18. Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology* 2008; 52(1): 3–10.19.
19. Apaze H, Emina J, Diaz C et al. ‘Pure’ invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? *Breast* 2005; 14(1): 3–10.
20. Cadoo KA, McArdle O, O’Shea AM, Power CP, Hennessy BT Management of unusual histological types of breast cancer.

Oncologist 2012; 17(9):1135-45.

21. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Busso-
lati G. Expression of apocrine differentiation markers in neu-
roendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol*
2001 ; 14(8):768-76.
22. Cheng YS, Zhou ZR, Yang WT, Peng WJ, Chen J .Neuroen-
docrine carcinoma of the breast: mammographic features
correlated with sonography and histopathological findings].
ZhonghuaZhong Liu ZaZhi 2012 ; 34(12):917-22.
23. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y.
Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A popu-
lation-based study from the surveillance, epidemiology and
end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:147.
24. Miller T, Albarracin C, Carkaci S, Whitman GJ, Adrada BE.
Rare Malignant Tumors of the Breast. *Journal of Clinical Im-
aging Science* 2015;5:58.
25. Mu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clin-
icopathologicfeaturesand long-term outcome of patients
with medullary breast carcinoma managed with breast-con-
serving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;
62(4):1040–1047.
26. Black CL, Morris DM, Goldman LI,McDonald JC . The sig-
nificance oflymph node involvement in patients withmedul-
lary carcinoma of the breast.*Surg Gynecol Obstet* 1983; 157:
497-499.
27. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL et al. Outcome after
breast-conservingtherapy for patients with stage I or II mu-
cinous, medullary, or tubular breastcarcinoma. *Int J Radiat
Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 152–159.
28. Park I, Kim J, Kim M, et al. Comparison of the Characteris-

- tics of Medullary Breast Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma. *Breast Cancer* 2013;16(4):417-425.
29. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 2(5): 367–376.
 30. Krausz T, Jenkins D, Grontoft O, Pollock DJ, Azzopardi JG. Secretory carcinoma of the breast in adults: emphasis on late recurrence and metastasis. *Histopathology* 1989; 14: 25-36.
 31. Tavassoli FA, Norris HJ (1980). Secretory carcinoma of the breast. *Cancer* 45: 2404-2413.
 32. Wang S, Ji X, Wei Y, Yu Z, Li N. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Review of the literature and report of two cases. *Oncol Lett* 2012;4:701–4.
 33. Santamaría G, Velasco M, Zanón G, Farrús B, Molina R, Solé M, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Mammographic appearance and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1679–83.
 34. Azoulay S, Lae M, Freneaux P et al. KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* 2005; 18(12): 1623–1631.
 35. Trendell-Smith NJ, Peston D, Shousha S. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a tumour commonly devoid of oestrogen receptors and related proteins. *Histopathology* 1999; 35(3): 241–248)
 36. Arpino G, Clark GM, Mohsin S et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer* 2002; 94(8):2119–2127.
 37. Leeming R, Jenkins M, Mendelsohn G. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1992; 127(2): 233–235.

38. Reis-Filho JS, Natrajan R, Vatcheva R et al. Is acinic cell carcinoma a variant of secretory carcinoma? A FISH study using ETV6 split apart' probes. *Histopathology* 2008; 52(7): 840–846.
39. Peintinger F, Leibl S, Reitsamer R et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a case report with long-term follow-up and review of the literature. *Histopathology* 2004; 45(6): 645–648.
40. Sapino A, Righi L, Cassoni P et al. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17(2): 127–137.
41. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L et al. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9): 1231–1238.
42. Kitakata H, Yasumoto K, Sudo Y et al. A case of primary small cell carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2007; 14(4): 414–419.
43. Reck M, von Pawel J, Macha HN, et al. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1118–1127.
44. Ge Q-D, Lv N, Cao Y, et al. A case report of primary small cell carcinoma of the breast and review of the literature. *Chinese Journal of Cancer* 2012;31(7):354-358.
45. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004; 44(1): 18–23.
46. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma

- of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32(6): 583–589.
47. Luini A, Aguilar M, Gatti G et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute Of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(3): 349–353.
 48. Tavassoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of the breast. *Pathol Ann* 1992; 27(Pt 2): 89–119.
 49. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 166–173.
 50. WargotzES, Deos PH, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. II. Spindle cell carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20(8): 732–740.
 51. Tse GM, Tan PH, Putti TC et al. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006; 59(10): 1079–1083.
 52. Tse GM, Tan PH, Putti TC et al. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006; 59(10): 1079–1083.
 53. Hu Q, Chen WX, Zhong SL, Li J, Luo Z, Tang JH, et al. Current progress in the treatment of metaplastic breast carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:6221–5.
 54. Shi P, Wang M, Zhang Q, Sun J. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathological study of 49 cases. *Tumori* 2008; 94(3): 342–346.
 55. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer* 1974; 33(3): 812–819.

56. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:533–8.
57. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: Imaging findings in 24 patients. *Radiology* 2007;242:725–34.

Hormonioterapia neoadjuvante no câncer de mama

DEFINIÇÃO

Uso de terapia endócrina, em pacientes selecionadas, como forma de tratamento sistêmico antes de cirurgia definitiva.

Objetivo

Redução tumoral com fins de evitar mastectomia ou para tornar operáveis lesões inoperáveis ao diagnóstico^{1,2}.

Indicações

Paciente pós-menopausa, com tumor localmente avançado, positivo para receptor hormonal, Her2-negativo, inelegíveis para quimioterapia neoadjuvante por comorbidades ou baixa performance clínica³⁻⁵.

Escolha do Agente Endócrino

Os inibidores de aromatase de terceira geração (Anastrozol, Letrozol e Exemestane) são superiores ao Tamoxifeno em termos de taxas de resposta objetiva clínica, resposta objetiva por ultrassonografia bem como taxa de cirurgia conservadora⁶⁻¹¹.

Anastrozol, Letrozol e Exemestane são equivalentes¹².

Fulvestranto não demonstrou superioridade aos Inibidores de Aromatase no cenário neoadjuvante¹³.

Duração do Tratamento

Recomendamos o período de no mínimo 6 meses, baseadas na observação de que aproximadamente 1/3 das pacientes alcançam redução máxima do volume tumoral somente após esse período^{5,14,15}.

Hormonioterapia Neoadjuvante em Paciente Pré-Menopausa

Em mulheres pré-menopausa, mesmo com tumor luminal, não temos evidências para recomendar a terapia endócrina neoadjuvante. A hormonioterapia neoadjuvante nessas pacientes só deveria ser oferecida dentro de ensaios clínicos^{1,16}.

Hormonioterapia versus Quimioterapia Neoadjuvante

Na ausência de contraindicações a quimioterapia permanece como primeira opção de terapia neoadjuvante: seja para pacientes pós menopausa (recomendação Nível 2B) ou pré-menopausa (recomendação Nível 1)¹⁶⁻¹⁸.

Avaliação Patológica de Resposta

Há poucas evidências e recomendações sobre a melhor avaliação patológica após a hormonioterapia neoadjuvante.

A resposta patológica completa é infrequente nesse cenário e não tem demonstrado valor prognóstico ou preditivo até o momento^{1,19}.

Considerações Finais

A hormonioterapia neoadjuvante aparece como uma opção racional em tumores fortemente positivos para receptores hormonais, HER2 negativo, com baixo índice de replicação celular, dado que nesses tumores a quimioterapia tem modesta eficácia.

Carecemos ainda de marcadores preditivos e prognósticos que nos permitam uma melhora na seleção das pacientes de maior benefício.

São necessários ensaios clínicos que nos permitam expandir as indicações da hormonioterapia neoadjuvante.

Referências Bibliográficas

1. Reinert T, Ramalho S, Gonçalves R, Barrios CH, Graudens MS, Bines J. Multidisciplinary Approach to neoadjuvant En-

- doocrine Therapy in Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2016;38:615-622.
2. Johnston SJ, Cheung KI. The role of primary endocrine therapy in older women with operable breast cancer. *Future Oncol* 2015;11(10):1555-65.
 3. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschier A. Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284(6319):869-870.
 4. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1477-1486.
 5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsh A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhar M, Thurlimann B, Senn HJ & Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncology*.2015; 26: 1533-1546.
 6. Dowsett M, Forbes JF, Bradlew R, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis for the randomized trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341-1352.
 7. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al, IMPACT trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) Multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-5116.
 8. Eiermann W, et al. Preoperative treatment of postmenopausal

- al breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001 ; 12(11):1527-32.
9. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106(10):2029-2103.
 10. Masuda N, Sagara U, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):345-352.
 11. Semiglazov V, Kletsel V, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *J Clin Oncol* 2005; 23(16, Suppl):530.
 12. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype – ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2342-2349.
 13. Lerebours F, Bougier C, Alran S, Mouret-Foume E. Abstract PD07-04: A randomized phase II neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficiency for postmenopausal ER-positive, HER2-negative Breast Cancer patients: first results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial. *Cancer Res* 2012;72(24, Suppl)PD07-PD04.
 14. Dixon JM, Renshaq L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast*

Cancer res Treat 2009; 113(1):145-131.

15. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):569-576.
16. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al; G ICAM. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEIN-CAM/2006-03, a multicenter, randomized, phas-II study. *Ann Oncol* 2012;23(12):3069-3074.
17. Semiglazov VF, SEmiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine Therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244-254.
18. Neoadjuvant therapy for newly diagnosed hormone-positive breast cancer. (2017)UpToDate
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, e al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-172.

Hormonioterapia adjuvante

Diversos ensaios clínicos e meta-análises demonstraram ao longo dos anos uma melhora substancial em resultados de sobrevida com um perfil de toxicidade aceitável em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo. Dados que suportam o uso de hormonioterapia vêm da meta-análise de Oxford (EBCCTG), que comparou tratamento com tamoxifeno por 5 anos com ausência de terapia hormonal. Este estudo demonstrou que, após 5 anos de tamoxifeno, a redução do risco de recorrência é de 47% nos primeiros 5 anos e de 32% nos 5 anos seguintes¹. A redução do risco é independente da expressão de RP, idade, envolvimento linfonodal e uso de QT. Esses benefícios provavelmente estão subestimados considerando-se que, em cerca de 20% das pacientes incluídas nos estudos, o *status* dos RHs era desconhecido. Com um seguimento mediano de 13 anos, a mortalidade por câncer de mama foi reduzida em cerca de um terço nos primeiros 15 anos após o diagnóstico (HR de 0,71 nos primeiros 5 anos, 0,66 nos 5 anos seguintes e 0,68 nos anos 10-14).

Os principais agentes utilizados atualmente para hormonioterapia adjuvante são:

- 1- Tamoxifeno
- 2- Inibidores de aromatase (Anastrozol, letrozol e exemestano)
- 3- Ablação ovariana (supressão medicamentosa, ooforectomia ou radioterapia)

A escolha de qual abordagem utilizar em cada paciente depende de fatores como status menopausal, estadiamento e risco de recidiva, comorbidades, interações medicamentosas, perfil de efeitos colaterais e escolha do paciente.

Definição de status menopausal

A definição do status menopausal para pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo é essencial para a escolha dos melhores agentes a ser utilizados. Para mulheres em pré-menopausa ao diagnóstico, apenas a amenorreia não é um bom indicado de status menstrual. De acordo com NCCN, são consideradas mulheres em pós-menopausa¹⁷:

Mulheres acima dos 60 anos de idade

Mulheres abaixo de 60 anos nas seguintes condições:

- Mulheres previamente submetidas à ooforectomia
- Ausência de episódios menstruais por um período de pelo menos 12 meses na ausência do uso de Tamoxifeno, quimioterapia ou supressão ovariana e níveis de estradiol na faixa de pós-menopausa
- Paciente em amenorreia em uso de tamoxifeno com níveis de estradiol e FSH em faixa de pós-menopausa.

Com mulheres que estavam na pré-menopausa antes da quimioterapia e evoluíram com amenorreia relacionada ao tratamento, deve-se ter grande cuidado ao diagnosticar o *status* de pós-menopausa (se estão de fato com níveis hormonais de mulheres em pós-menopausa) antes de prescrever um IA. São necessárias medidas seriadas de estradiol e FSH (a cada 3 meses por 1 ano) para assegurar status menopausal com intuito de iniciar inibidores da aromatase, pois elas poderão voltar a ter atividade ovariana, correndo até mesmo o risco de engravidar (a despeito de não menstruar).

Mulheres em pré-menopausa

Alto risco: Supressão ovariana associada a inibidor da aromatase por 5 anos. (nível 1)

- Considerar manter Tamoxifeno por mais 5 anos, totalizando 10 anos de hormonioterapia.

A definição de alto risco para escolha da hormonioterapia inclui pacientes nos quais a quimioterapia está indicada, como tumores maiores que 2cm, envolvimento de linfonodos axilares, alto grau histológico, presença de invasão linfovascular e alto risco de recorrência de acordo com estudos genômicos como OncotypeDx. Mulheres muito jovens (< 35 anos) também podem ser consideradas de alto risco para uso de hormonioterapia.

No estudo SOFT (Suppression of Ovarian Function), mais de 3000 mulheres em pré-menopausa foram randomizadas para 3 braços: Tamoxifeno isolado, Tamoxifeno associado a supressão ovariana ou Exemestano associado à supressão ovariana². Após 67 meses de seguimento temos os seguintes resultados:

- Comparado com Tamoxifeno, Tamoxifeno + supressão ovariana resultou em ganho não significativo de sobrevida livre de doença em 5 anos (HR 0,83, IC 95% 0,6 – 1,02) e aumento de toxicidade grau 3 (31 x 24%), especialmente sintomas menopausais e depressão.
- Comparado com Tamoxifeno, exemestano + supressão ovariana resultou em ganho significativo de sobrevida livre de doença em 5 anos (91 x 88%), sendo que, em análise de subgrupos, apenas pacientes que foram submetidas à quimioterapia obtiveram esse benefício.
- Entre as 233 pacientes com menos de 35 anos, a taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos foi menor em pacientes tratadas com tamoxifeno comparado a tamoxifeno + supressão ovariana e exemestano + supressão ovariana (68% x 79% x 83%). Dessas pacientes, 94% receberam quimioterapia.

Dados sugerem que a supressão ovariana é mais efetiva quando associada a inibidores da aromatase do que com tamoxifeno, embora o perfil de efeitos colaterais seja pior com IA. Na análise combinada dos estudos SOFT e TEXT, a associação de IA com supressão

ovariana resultou em aumento da sobrevida livre de doença, porém sem aumento da sobrevida global quando comparado a tamoxifeno + supressão ovariana. (3). Em 4600 pacientes submetidas à supressão ovariana (57% receberam quimioterapia), o uso de IA comparado a tamoxifeno resultou em:

- Aumento da sobrevida livre de doença (91 x 87%, HR 0,72 IC 95% 0,6 – 0,85)
- Sobrevida global equivalente (96 x 97%)

O perfil de efeitos colaterais foi diferente com as 2 estratégias, sendo que o uso de inibidor da aromatase, comparado com tamoxifeno, resultou em:

- Maior descontinuação do tratamento (16 x 11%)
- Aumento dos distúrbios sexuais, incluindo falta de lubrificação vaginal (52 x 47%), diminuição da libido (45 x 41%) e dispáuria (31 x 26%).
- Mais sintomas musculoesqueléticos (88 x 76%)
- Maior incidência de osteoporose (39 x 35%).

Por outro lado, no estudo ABCSG-12, que randomizou 1803 mulheres em pré-menopausa para combinação de supressão ovariana com tamoxifeno ou anastrozol, demonstrou, após 48 meses de seguimento mediano, resultados de eficácia similares entre os dois grupos em termos de sobrevida livre de doença⁴. Neste estudo a maioria das mulheres não recebeu quimioterapia.

O benefício do uso de supressão ovariana em pacientes pré-menopausadas que foram submetidas à quimioterapia é também visto na meta-análise EBCTCG 2007. Nesse estudo, 2700 mulheres em pré-menopausa, que receberam quimioterapia (com ou sem tamoxifeno) foram beneficiadas com adição de supressão ovariana com agonista GnRH, demonstrando redução do risco de recidiva (HR 0,88 IC 95% 0,77 – 0,99) e morte por recidiva (HR 0,85 IC 95% 0,72 – 0,99)⁵.

Portanto, fica claro que a supressão ovariana é útil especialmente em mulheres em pré-menopausa que foram submetidas à quimioterapia e, que nesses casos, a combinação com IA parece ser mais eficaz. A combinação com tamoxifeno é uma opção adequada, de forma que a melhor associação deve ser individualizada para cada paciente.

Baixo risco:

Para mulheres em pré-menopausa consideradas de baixo risco de recidiva (especialmente quando quimioterapia não é indicada), o uso de Tamoxifeno isolado está indicado historicamente por 5 anos. No entanto de acordo com dados atuais e recomendação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), a utilização de tamoxifeno por 10 anos deve ser considerada para todas as pacientes⁶.

Inibidores da aromatase não estão indicados com monoterapia para mulheres com função ovariana intacta, incluindo aquelas que ficaram amenorreicas após quimioterapia adjuvante devido ao risco de retorno da função ovariana ao longo do tratamento.

Mulheres em pós-menopausa

- Inibidor da aromatase isolado ou combinação de IA com tamoxifeno em terapia sequencial.
- Anastrozol 1mg/dia
- Letrozol 2,5mg/dia
- Exemestano 25mg/dia

O uso de IA, quando comparado a tamoxifeno, demonstrou redução do risco de recidiva e incidência de novos tumores primários. Os inibidores da aromatase atuam suprimindo os níveis plasmáticos de estrógenos a partir da inibição da enzima aromatase, que é responsável pela conversão periférica de andrógenos em estrógenos⁷. A eficácia entre os diversos agentes desta classe é semelhante (8,9). Estudo de fase III randomizou 7.500 mulheres para 5 anos de exe-

mestano *versus* anastrozol(MA.27). Com seguimento mediano de 4,1 anos, não foram encontradas diferenças em nenhum dos parâmetros clínicos acompanhados. A sobrevida livre de eventos, objetivo primário do estudo, apresentou HR de 1,02 (IC de 95%: 0,87-1,18; p=0,85).

Metanálise de dados individuais publicada em 2015 com aproximadamente 31920 mulheres em pós-menopausa e receptor hormonal positivo comparou uso de IA com tamoxifeno em várias estratégias com os seguintes resultados¹⁰:

- IA versus tamoxifeno – O tratamento de 5 anos de tamoxifeno versus 5 anos de IA foi comparado em 9.885 mulheres e demonstrou redução do risco de recidiva nos primeiros 4 anos com IA (RR 0,80, IC 95% 0,63 – 0,93) e diminuição da mortalidade por câncer de mama em 10 anos (RR 0,85, IC 95% 0,75 – 0,96)
- Tamoxifeno isolado por 5 anos versus Tamoxifeno por 2 a 3 anos seguido de IA ,totalizando 5 anos (estratégia *switch*) – Em um total de 11.798 pacientes comparadas entre esses 2 grupos, foi observado que o grupo que utilizou estratégia *switch* apresentou redução da recidiva do câncer de mama entre 2 e 4 anos (RR 0,56 IC 95% 0,46 – 0,67) e diminuição da mortalidade por câncer de mama (RR 0,84 IC 95% 0,72 – 0,96)
- Inibidor da aromatase isolado por 5 anos versus tamoxifeno por 2 a 3 anos seguido de IA, totalizando 5 anos (estratégia *switch*) – Em um total de 12.799 mulheres,, comparadas entre esses grupos, foi observada uma diminuição na taxa de recidiva entre os anos 0 e 2 (RR 0,74, IC 95% 0,62 – 0,89) em favor do grupo IA. Entre os anos 2 e 4, a taxa de recorrência foi semelhante e houve ainda uma tendência à redução da mortalidade por câncer de mama, sem significância estatística.

- Inibidor da aromatase isolado versus IA por 2 a 3 anos seguidos de tamoxifeno, totalizando 5 anos – O estudo BIG-98 randomizou mais de 8.000 mulheres para monoterapia com letrozol versus terapia switch iniciando com IA e depois tamoxifeno¹. Não houve diferença estatística de sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre as duas estratégias.

Esses dados demonstram que o risco de recidiva é maior nos primeiros 5 anos do diagnóstico, portanto o agente mais efetivo (inibidor da aromatase) é preferível no início do tratamento. Após os primeiros anos de tratamento, a troca do IA para tamoxifeno para ter eficácia semelhante a IA isolado, pode ser uma estratégia válida em casos de má tolerância ou preferência individual. Os perfis de efeitos colaterais de tamoxifeno e dos IAs são distintos. As pacientes tratadas com IA têm maior incidência de fratura óssea (devido à perda da massa óssea), artralgia/sintomas musculoesqueléticos e menor incidência de ondas de calor, trombose, sangramento vaginal e câncer de endométrio

Duração da hormonioterapia

Mulheres em hormonioterapia adjuvante devem ser tratadas por um mínimo de 5 anos, de acordo com dados da meta-análise de Oxford¹. No entanto, dados recentes demonstram que a extensão do tratamento por mais 5 anos pode ser benéfica para um grupo de pacientes:

- Pacientes que fizeram uso de 5 anos de tamoxifeno podem ser tratadas com mais 5 anos de tamoxifeno ou 5 anos de inibidor da aromatase. A comparação direta entre as 2 estratégias não foi realizada em estudos clínicos, mas dados de comparação indireta entre estudos sugerem que a troca para IA pode ser mais eficaz.
- Pacientes que fizeram uso de 5 anos de IA podem ser tratadas com mais 5 anos de IA devido a estudos que demonstram

ganho de sobrevida livre de doença e diminuição de recidiva com essa estratégia, apesar de não demonstrarem ganho de sobrevida.

- Pacientes com doença de baixo risco podem ser submetidas à hormonioterapia por apenas 5 anos, de acordo com avaliação de risco e benefícios da terapia estendida, mesmo sabendo que o risco de recidiva permanece por mais de 15 anos após o diagnóstico¹².

No estudo MA.17, 5.000 mulheres em pós-menopausa que completaram 5 anos de tamoxifeno, foram randomizadas para 5 anos de letrozol ou placebo¹³. O grupo que usou letrozol apresentou um ganho de sobrevida livre de doença (HR 0,52, IC 95% 0,52 – 0,71) e sobrevida global (HR 0,61 IC 95% 0,52 – 0,71) em relação ao placebo.

No estudo ATLAS, cerca de 7.000 pacientes em pré e pós-menopausa foram randomizadas para 5 ou 10 anos de tamoxifeno¹⁴. O tratamento estendido foi relacionado à redução do risco de recidiva (18% x 20,8%), da mortalidade por câncer de mama (9,7% x 11,5%) e diminuição da incidência de câncer de mama contralateral. Resultados do estudo aTTom, com desenho semelhante, demonstraram redução do risco de recidiva com uso de tamoxifeno estendido (16,7% x 19,3%) e uma tendência à redução da mortalidade por câncer de mama¹⁵. Nos dois estudos o uso de hormonioterapia estendida aumentou a incidência de de câncer de endométrio e embolia pulmonar. Mulheres com alto risco de recidiva (tumores grandes e axila positiva) podem apresentar maior ganho de sobrevida.

O estudo MA.17R randomizou aproximadamente 1.900 mulheres em pós-menopausa que completaram 4,5 a 6 anos de IA (com uso prévio ou não de tamoxifeno) para mais 5 anos de Letrozol ou placebo¹⁶. O grupo de pacientes que usaram letrozol por mais 5 anos apresentaram aumento de sobrevida livre de doença em 5 anos (95% x 91%) e diminuição da incidência anual de câncer de mama contralateral (0,49 x 0,21%). Não houve diferença na sobrevida global entre

os 2 grupos (94 x 93%). Em relação aos efeitos colaterais, eventos ósseos foram mais comuns no grupo de Letrozol, como dor óssea, fraturas e osteoporose, no entanto os dados de qualidade de vida foram semelhantes nos dois grupos.

Referências bibliográficas

- 1- Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet* 2011;378(9793):771.
- 2- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE. SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436.
- 3- Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107.
- 4- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebenegreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C Endocrinotherapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679.
- 5- Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M,

- Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, *Lancet* 2007;369(9574):1711.
- 6- Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1689.
 - 7- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(24):2431.
 - 8- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28(3):509.
 - 9- Lonning PE. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum. *Ann Oncol* 2011;22(3):503.
 - 10- Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsky P, Gnant M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

(EBCTCG), *Lancet*. 2015;386(10001):1341.

- 11- Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, Forbes JF, Smith I, Láng I, Wardley A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, BIG 1-98 Collaborative Group, International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011 ;12(12):1101-8.
- 12- Pan H, Gray R, Davies C, Peto R, Bergh J. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). *J Clin Oncol* 2016;34S.
- 13- Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30(7):718.
- 14- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, 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. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. *Lancet* 2013;381(9869):805.
- 15- Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects

sof continuing adjuvant tamoxifento 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31sl.

- 16- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturztz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209.
- 17- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer (version 1.2014). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on January 28, 2014).
- 18- Paul E. Goss, James N. Ingle, Kathleen I. Pritchard, Matthew J. Ellis, George W. Sledge, G. Thomas Budd, Manuela Rabaglio, Rafat H. Ansari, David B. Johnson, Richard Tozer, David P. D'Souza, Haji Chalchal, Silvana Spadafora, Vered Stearns, Edith A. Perez, Pedro E.R. Liedke, Istvan Lang, Catherine Elliott, Karen A. Gelmon, Judy-Anne W. Chapman, and Lois E. Shepherd. Exemestane Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: NCIC CTG MA.27—A Randomized Controlled Phase III Trial *J Clin Oncol* 31:1398-1404.

Bifosfonatos no câncer de mama

O uso de bifosfonatos no câncer de mama tem indicação tanto no contexto da doença adjuvante como na doença metastática.

No tratamento adjuvante, os estudos que investigaram o uso de bifosfonato como agente antineoplásico, principalmente o ácido zoledrônico, não demonstraram benefício na população global com câncer de mama^{1,2}.

Entretanto em mulheres na pós-menopausa, houve diminuição significativa de 34% nas recorrências ósseas e diminuição de 17% na mortalidade, sendo essa conduta considerada fortemente nesse subgrupo de pacientes, independente do status hormonal, linfonodal ou uso de quimioterapia³. (NÍVEL 1)

A opção mais aceita é o uso de ácido zoledrônico (4 mg) de seis em seis meses, por um período de 3 anos⁴. (NÍVEL 2)

Todas as pacientes com câncer de mama e metástases ósseas devem receber tratamento coadjuvante para diminuição da incidência de complicações ósseas. Como primeira opção deve ser utilizado o denosumabe (120 mg SC mensalmente) devido à superioridade significativa na redução de eventos relacionados ao esqueleto⁵. (NÍVEL 1)

Nos casos onde o denosumabe não se encontra disponível, a opção padrão é o zoledronato (4mg a cada 3 meses por 24 meses)⁶. (NÍVEL 1)

Referências bibliográficas

1. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrinotherapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360(7): 679-691.

2. Coleman R , De Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvante letrozole (ZO-FASTstudy):final 60-month results. *Ann Oncol* 2013 ; 24(2): 398-405.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015 ; 386:1353-1361.
4. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol 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):313-320.
5. Stopeck AT, Lipton A, BodyJJ, 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): 5132-5139.
6. Humelstein AL, Quin R, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-Intervalvs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 . 317(1): 48-58.

Vitamina D e câncer de mama

Associação entre baixos níveis de vitamina D circulante e aumento na incidência e mortalidade no câncer de mama tem sido estudado na literatura. Estudos experimentais sugerem atividade anti-carcinogênica da vitamina D.

Uma meta-análise publicada em 2014, avaliou o papel da vitamina D na incidência e mortalidade do câncer de mama. Em 24 estudos (31.867 pacientes) que avaliaram a associação da vitamina D com a diminuição da incidência de câncer de mama, os achados mostraram uma associação fraca (RR= 0.95, 95% CI 0.88-1.01). No entanto, nos seis estudos que avaliaram mortalidade por câncer de mama e mortalidade geral os resultados foram positivos, ou seja, níveis adequados de vitamina D diminuem a mortalidade por câncer de mama e geral (RR 0.58, 95% CI 0.40-0.85 e RR 0.61, 95% CI 0.48-0.79, respectivamente)¹.

Uma meta-análise que incluiu seis estudos, com um total de 5.594 pacientes encontrou que, quanto maior o nível de vitamina D menor a mortalidade global em pacientes com câncer de mama², no entanto estudos prospectivos com desenho adequado devem ser realizados para confirmar estes achados.

Recomendação: manter nível adequado de vitamina D após tratamento do câncer de mama, através de exposição solar regular ou reposição (Nível C)

Referências bibliográfica

1. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014 ;110(11):2772-84.

2. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther* 2017; 1:1534735417712007.

Radioterapia após mastectomia

O objetivo da radioterapia após mastectomia é o controle de doença subclínica, na parede torácica e/ou drenagem linfática, em pacientes de alto risco para recidiva locorregional.

Os dois fatores preditivos positivos para recidiva locorregional mais importantes são tamanho tumoral e número de linfonodos acometidos. Somados a esses, outros fatores prognósticos e preditivos devem ser avaliados pelo radio-oncologista para indicar ou não radioterapia após mastectomia: subtipo histológico, grau histológico e grau nuclear, receptores de estrogênio e progesterona e amplificação do Her-2 e Ki-67.

Estádio inicial – (T1-2N0)

Para a maioria das pacientes com estágio inicial, o tratamento de escolha é o conservador da mama; porém, este tratamento não é factível para todas. As contraindicações absolutas do tratamento conservador incluem: persistência de margens positivas após várias tentativas de reexcisão/ampliação, doença multicêntrica confirmada ou suspeita à mamografia, gravidez e desejo da paciente de se submeter à mastectomia.

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia da parede torácica apenas para as pacientes T1-2N0 com margens positivas ou exúguas (<1mm) após mastectomia. NÍVEL 2A.

EVIDÊNCIA: Dados retrospectivos sugerem que algumas pacientes de alto risco com margens negativas (invasão linfovascular, tumor de alto grau, T2, e idade jovem) têm um risco maior de recidiva locorregional após mastectomia. Porém, dados da metanálise EBCTCG de 2005 não mostraram benefício de sobrevida para a RT após mastectomia em pacientes com doença nodal negativa. Portanto, a RT da parede torácica após mastectomia deve ser considerada

padrão apenas para pacientes T1-T2N0 de alto risco com margens positivas ou exíguas (<1mm).¹

Estádio avançado – (T3-T4 N0 ou N+)

Doença Operável

Para as pacientes com estágio avançado e doença considerada operável pelo mastologista, existem dois cenários possíveis: a paciente vai à mastectomia e, depois, à terapia sistêmica. Ou, a paciente é submetida à terapia sistêmica neoadjuvante e, depois, à cirurgia.

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia da parede torácica e dos linfonodos locorregionais para todas as pacientes com estadió III, independentemente do tratamento primário. NÍVEL 2A.

EVIDÊNCIA: As pacientes com estágio III têm risco elevado de recidiva locorregional; portanto, o benefício da radioterapia sobrepuja suas toxicidades.²⁻⁴

- a) Tratamento Primário: Mastectomia Radical Modificada + Esvaziamento Axilar

Se o tratamento primário da paciente for mastectomia e esvaziamento axilar, com doença nodal positiva – pN+, o risco de recidiva locorregional aumenta proporcionalmente com o número de linfonodos positivos encontrados.

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia da parede torácica e dos linfonodos locorregionais para todas as pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos no espécime cirúrgico. (NÍVEL 1).

EVIDÊNCIA: Estudos randomizados mostraram que a radioterapia sobre plastrão torácico e linfonodos regionais em mulheres submetidas à mastectomia e esvaziamento axilar confere vantagem de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). Nesses estudos, a parede torácica ipsilateral e os linfonodos locorregionais ipsilaterais foram irradiados.²⁻⁶

Para o subgrupo de mulheres com 1 a 3 linfonodos positivos, a irradiação nodal também pode ser indicada, sendo embasada cientificamente .

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia da parede torácica e dos linfonodos locorreionais para pacientes selecionadas com 1 a 3 linfonodos positivos no espécime cirúrgico. (NÍVEL 2A).

EVIDÊNCIA: O uso de irradiação nodal regional para pacientes submetidas à mastectomia é baseada em uma análise de subgrupos de estudos do *Danish Breast Cancer Cooperative Group*.⁷ Nesta análise, houve um benefício substancial de sobrevida associado à radioterapia após mastectomia para mulheres com 1 a 3 linfonodos positivos. Além disso, dados do estudo do EORTC 22922/10925 também embasam o papel da radioterapia regional nesta população específica.⁸

Nos casos em que o tratamento primário da paciente é mastectomia e esvaziamento axilar, e a doença nodal é patologicamente negativa – pN0, deve-se avaliar os dois fatores patológicos que mais predizem alta taxa de recidiva local: tumor primário maior que 5 cm (pT3) e margens cirúrgicas.⁹

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia apenas da parede torácica para as pacientes submetidas à mastectomia e esvaziamento axilar com doença nodal comprovadamente negativa, tumor menor ou igual a 5 cm e margens patológicas negativas (≥ 1 mm). (NÍVEL 2A)..

Obs.: Nessas pacientes, a irradiação do plastrão torácico pode ser suprimida, ficando reservada apenas para aquelas com alto risco de recidiva. Uma análise retrospectiva sugeriu diminuição do risco de recidiva para radioterapia pós-mastectomia em pacientes com doença nodal negativa com fatores de alto risco: margens exíguas (menores que 1mm), tumor maior ou igual a 2 cm, mulheres na pré-menopausa e invasão linfovascular¹⁰. Outro estudo mostrou risco aumentado de recidiva locorreional em mulheres com tumores me-

nores ou iguais a 5 cm, triplo negativo e com doença nodal negativa.¹¹

Nas pacientes submetidas à mastectomia e esvaziamento axilar, doença nodal comprovadamente negativa, tumor maior que 5 cm ou margens patológicas positivas, a irradiação das áreas nodais pode ser considerada.

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia do plastrão torácico com ou sem irradiação dos linfonodos locorregionais para as pacientes submetidas à mastectomia e esvaziamento axilar, que venha à patologia laudo de: tumor primário maior que 5 cm ou margens patológicas positivas. (NÍVEL 2A).

b) Tratamento Primário: Terapia Sistêmica Neoadjuvante

A terapia sistêmica neoadjuvante é indicada no intuito de poupar a paciente de uma mastectomia, com a vantagem de avaliar a resposta *in vivo* do tumor à quimioterapia.

No entanto, há casos em que, devido às características biológicas do tumor e ao perfil da paciente, a mastectomia é realizada. Nestes casos, a radioterapia deve ser indicada com base no estadió clínico máximo (T/N/características tumorais) antes da realização da terapia sistêmica.

Doença Inoperável

O conceito de doença inoperável envolve: carcinoma mamário inflamatório, conglomerado linfonodal axilar grande (N2a), doença nodal N3 e tumores T4. Todas essas características exigem terapia sistêmica pré-operatória. É importante ressaltar que este tratamento melhora a chance da paciente ir à terapia conservadora da mama e, principalmente, observa a resposta clínica e patológica à terapia sistêmica do tumor *in vivo*.

Todavia, o grau de resposta clínica frequentemente não se correlaciona com o grau de resposta patológica; muitas pacientes são submetidas à mastectomia e vão precisar de radioterapia adjuvante.

CONSENSO: Recomenda-se radioterapia pós-mastectomia em pacientes submetidas à terapia sistêmica neoadjuvante segundo as indicações relacionadas ao estadiamento máximo antes do início do tratamento (considerar estadiamento clínico, patológico e características tumorais).(NÍVEL 2A).

EVIDÊNCIA: Dados de séries retrospectivas do MDACC mostraram benefício em termos de diminuição de recidiva locorregional e sobrevida do câncer-específica para radioterapia em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e mastectomia, mesmo naquelas de estágio avançado com resposta patológica completa^{12,13}.

1. Casos especiais – Carcinoma Mamário Inflamatório (T4d)

O tratamento de carcinoma mamário inflamatório (CMI) deve envolver uma abordagem multidisciplinar, que compreende terapia sistêmica neoadjuvante, seguida de cirurgia (mastectomia) e radioterapia adjuvante.

A radioterapia deve ser iniciada, após a mastectomia, quando a quimioterapia planejada para o paciente em questão tiver sido concluída.

A probabilidade para envolvimento linfonodal locorregional é alta para mulheres com CMI. Para reduzir o risco de recidiva local, recomenda-se radioterapia na parede torácica e região supraclavicular.

Se os linfonodos da mama interna estão clinicamente ou patologicamente envolvidos, devem ser incluídos no campo radioterápico de tratamento, segundo critério do médico radioncologista (NÍVEL 3).

Para doença HER-2 positiva, trastuzumabe pode ser administrado em concomitância ao tratamento radioterápico.

Obs.: Em pacientes com CMI, não deve ser realizada reconstrução imediata da mama, para que a radioterapia adjuvante não seja postergada, tendo em vista que a paciente com CMI se beneficia de radioterapia adjuvante em termos de controle local.

2. Técnicas de Radioterapia após Mastectomia

A radioterapia pós-mastectomia inclui a irradiação do plastrão torácico com a irradiação dos linfonodos locorreionais.

É importante individualizar o planejamento da radioterapia e a sua execução; a escolha da energia de tratamento – fótons e/ou elétrons – é decisão combinada da equipe de radioterapia, levando em consideração a anatomia da paciente e o alvo do tratamento.

Os alvos do tratamento são: parede torácica ipsilateral, cicatriz da mastectomia e sítios de drenagem.

O planejamento do tratamento deve ser realizado com base em uma tomografia de tórax e pescoço, sempre que possível e quando disponível no serviço de radioterapia. A tomografia deve ser realizada com a paciente na posição do tratamento – *posição supina sobre rampa própria ou colchão customizado a vácuo* - e possuir cortes transversais de 3-5mm. O planejamento com tomografia permite identificar volumes pulmonares e cardíaco, minimizando, assim, a exposição a esses órgãos; além de conferir uma melhor distribuição de dose à área irradiada. Outros órgãos de risco, além dos pulmões e do coração, são o esôfago, a medula espinal e o plexo braquial.

Observação importante à reconstrução mamária imediata: para a paciente pós-mastectomizada, esse procedimento deve ser desencorajado porque a seleção do ângulo dos campos tangentes da parede torácica pode ser impactada pela prótese e, quando indicada, a cobertura dos linfonodos da mamária interna é geralmente comprometida. Além disso, quando a paciente faz reconstrução imediata, deve-se preferir sempre fótons, que possuem maior alcance e penetração do que os elétrons, e assim, atingem a parede torácica com maior segurança.

Esquemas de dose envolvem 46 a 50 Gy em 23 a 25 frações diárias de 2Gy (5 dias por semana). O reforço sobre a cicatriz cirúrgica pode ser empregado nas pacientes mastectomizadas com alto risco

de recidiva local (margens positivas ou exíguas e carcinoma mamário inflamatório).

Obs.: Pode-se usar bólus para assegurar que a cobertura de dose na pele seja adequada.

- Campos de Plastrão Torácico:

TANGENTES (fótons) ou CAMPO DIRETO (elétrons)

LIMITES CLÍNICOS:

Medial – linha mediana (sobre o esterno);

Lateral – linha axilar média;

Inferior – 2 cm abaixo do sulco inframamário da mama contralateral após mastectomia;

Superior – Segundo espaço intercostal ou porção inferior da cabeça clavicular;

Profundo (intratorácico) – 1,5 a 2 cm de pulmão.

Obs.: a borda medial do campo da parede torácica pode ser movida em direção à mama contralateral para que linfonodos da mamária interna sejam incluídos neste campo (campos tangentes amplos ou parcialmente amplos).

Irradiação da Drenagem Linfática

Para cobertura dos linfonodos axilares e paraclaviculares, a profundidade de prescrição da dose varia de acordo com a anatomia de cada paciente, devendo ser individualizada a disposição do campo de fossa supraclavicular e a decisão de se incluir ou não no planejamento um campo de reforço axilar posterior (para cobertura adequada de linfonodos axilares mais profundos – geralmente indicada em axilas inoperáveis e naquelas com doença residual pós-operatória).

Em relação aos linfonodos da mamária interna, é importante ressaltar que a inclusão de campo de tratamento próprio dessa dre-

nagem é controversa. Existem três trials randomizados de radioterapia pós-mastectomia em que o tratamento padrão incluiu campos de mama interna.⁵⁻⁷ Porém, estudos randomizados clássicos que examinaram o papel da dissecação nodal desses linfonodos específicos, não mostraram ganho de sobrevida global. Cabe, portanto, a decisão ao radioterapeuta responsável pelo caso¹³⁻¹⁶. (NÍVEL 3).

No intuito de identificar os linfonodos da mama interna, podem-se usar como substitutas a artéria e a veia mama interna, já que os linfonodos são dificilmente visualizados na tomografia de planejamento. Incluem-se os três primeiros espaços intercostais.

-Campos de Irradiação Nodal:

Fossa Supraclavicular: inclui níveis de drenagem axilares II e III, linfonodos infraclaviculares e linfonodos da fossa supraclavicular.

LIMITES CLÍNICOS:

Medial – borda interna do músculo esternocleidomastoideo;

Lateral – processo coracoide ou linha lateral à cabeça do úmero;

Inferior - Segundo espaço intercostal ou porção inferior da cabeça clavicular;

Superior – porção superior da junção acrômio-clavicular tangente à pele do ombro.

Reforço axilar posterior: deve ser simulado da mesma maneira que o campo anterior da fossa supraclavicular; porém, usa-se proteção no pulmão ipsilateral e a borda superior-medial do campo de FSC é movida para a borda da clavícula.

Mamária Interna:

LIMITES CLÍNICOS:

Superior: 2º espaço intercostal

Medial: linha mediana do esterno

Lateral: 5 a 6 cm da linha mediana do esterno

Inferior: acima do processo xifoide do esterno.

Referências bibliográficas

1. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
2. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 116-126.
3. Overgaard M, Jensen MB, Ovegaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
4. Overgaard M, Jensen MB, Ovegaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353: 1641-1648.
5. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337: 996-997.
6. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
7. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of post-tastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253

8. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *Engl Med*. 2015;373:317-327.
9. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24: 2268-2275.
10. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 1035-1039.
11. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *Clin Oncol* 2011;29:2852-2858.
12. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH et al. Post-mastectomy radiation improves the outcomes of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1004-9.
13. Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989; 63:188-95.
14. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47:170-5.
15. Lacour J, Le M, Caceres E et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten

years results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 1983 ;15;51(10):1941-3.

16. Lacour J, Le MG, Hill C et al. Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 1987 ;13(4):309-14.

Radioterapia após tratamento conservador

O tratamento conservador se fundamenta na exérese cirúrgica e no manejo axilar seguido de RT sobre a mama remanescente com ou sem as cadeias linfonodais adjacentes, preservando a mama sem causar prejuízos em termos de sobrevida.

Com o advento de modernas técnicas de RT, tridimensional conformacional ou com modulação de intensidade do feixe – IMRT, é possível proteger satisfatoriamente os órgãos sadios adjacentes (coração, pulmões, esôfago, medula e pele) com uma distribuição de dose mais homogênea, reduzindo a toxicidade aguda e crônica do tratamento¹⁻³.

Para pacientes que irão submeter-se à RT exclusiva alguns estudos mostram que postergar o início por mais de 8 semanas após a cirurgia pode aumentar as taxas de recidiva local⁶. Existem poucos estudos prospectivos para avaliação da sequência ideal do tratamento adjuvante, havendo uma tendência a realizar a QT, quando indicada, antes do tratamento radioterápico. Apesar da efetividade da RT poder ser aumentada pela QT simultânea, a toxicidade também pode se elevar. A utilização concomitante de RT e quimioterapia com antracíclicos não é recomendada devido ao aumento de cardiotoxicidade da associação, devendo o início ser protelado para após o término da terapia sistêmica⁶.

Esquema de tratamento clássico

O tratamento de RT mamária padrão é constituído de uma dose total de teleterapia de 50 Gy em 25 frações diárias de 2,0 Gy, 5 dias por semana⁷. A dose de reforço no leito tumoral (boost) tem sido frequentemente recomendada, utilizando radiação externa, podendo ser utilizado também braquiterapia. A adição do boost na dose de 10-20 Gy pode diminuir as taxas de recorrência local pela meta-

de⁸. Os benefícios absolutos do boost ocorrem mais notadamente em mulheres jovens e está indicado em todas as pacientes com menos de 50 anos de idade. Outros fatores a ser considerados para a indicação do boost são: margens exíguas, comprometidas ou desconhecidas, tumores com alta agressividade local e presença de mais de 25% de carcinoma ductal in situ (CDIS) na peça cirúrgica(www.nccn.org). Em mulheres idosas, sua omissão pode ser considerada na ausência de fatores de risco para recidiva local.

A melhor forma de se determinar o local do boost é através da visualização de cliques metálicos colocados no ato cirúrgico. Na ausência de clipagem cirúrgica, podem-se utilizar os exames de imagem anteriores associados à localização da cicatriz cirúrgica.

Radioterapia adjuvante do CDIS

Os estudos randomizados indicam que a RT reduz a recidiva local em todos os subgrupos de pacientes com CDIS. Até que evidências conclusivas possam definir os subgrupos nos quais a RT pode ser omitida com segurança, a radioterapia deve fazer parte do tratamento padrão após a cirurgia conservadora para todas as pacientes com CDIS, assim como nos casos de CDI¹³. De acordo com o Painel NCCN (www.nccn.org) a radioterapia de toda a mama residual adjuvante a cirurgia conservadora para CDIS diminui as taxas de recorrência local. (NÍVEL 1).

Estudos randomizados, prospectivos, têm demonstrado redução na incidência subsequente tanto de CDIS quanto de carcinoma ductal invasor (CDI) com a adição da RT após cirurgia conservadora para o CDIS⁹⁻¹¹. Tais estudos mostram uma taxa de recorrência de aproximadamente 10% em 5 anos. O boost não foi utilizado nestes trabalhos e seu potencial papel no CDIS ainda precisa ser mais bem estudado. Acredita-se que, de modo global, a ausência de margens livres seja o principal e mais importante fator de risco para recorrência¹².

No estudo fase III da European Organisation for Reserch and Treatment of Cancer (EORTC) 10853(10), envolvendo 1.010 pacientes com CDIS, após média de seguimento de 10,5 anos, a adição da RT mostrou redução significativa na recorrência local e na sobrevida livre de doença. Em 10 anos, a porcentagem de pacientes sem recidiva passou de 74% no grupo submetido à setorectomia para 85% no grupo setorectomia associada à RT ($p < 0,001$).

O estudo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B17(9), com 818 mulheres e 10,8 anos de seguimento, também demonstrou redução significativa das taxas de recidiva local com a adição da RT e mostrou que, havendo margens livres, a presença de comedo necrose foi o fator mais associado ao desenvolvimento das recidivas.

Após cirurgia conservadora em carcinoma invasivo do tipo não especial

Após a cirurgia conservadora, o risco de recorrência na mama preservada pode ser alto, mesmo em pacientes com axila negativa, e pode ser fortemente diminuído pela RT¹⁴. A irradiação de toda a mama é aceita, assim, como padrão-ouro no tratamento do CDI após cirurgia conservadora.

Desde 1997, com a publicação dos estudos randomizados, British Columbia e Danish^{22,23}, a RT tem sido vista como uma modalidade com efeito estritamente local. Entretanto, com a revisão, publicada em 2005, do EBCTCG²³, com longo período de seguimento, os benefícios em termos de sobrevida também se mostraram evidentes.

Em estudo europeu para avaliar a necessidade de RT após tratamento cirúrgico conservador, com seguimento médio de 13,7 anos, Ford et al demonstraram que a taxa de recidiva local, em 20 anos, caiu de 49,8 para 28,6% com a adição da RT ($p = 0,0001$). Os benefícios ocorreram tanto em pacientes com axila positiva quanto negativa. Não houve diferença significativa entre os grupos em termos

de sobrevida global (60,5x56,7%; $p=0,59$). As pacientes que apresentaram recidiva local desenvolveram metástases à distância mais frequentemente do que as que não apresentaram¹⁹.

A recorrência local funciona como um marcador de recorrência à distância (20). A melhora do controle local pela adição da RT pode ter importante papel para reduzir as chances de recorrência local e, conseqüentemente, de metástases à distância e de suas conseqüências

A meta-análise do Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group²¹ com 42.000 mulheres, de 78 estudos randomizados, avaliou o efeito da RT após tratamento conservador e mastectomia. A redução na recidiva local produzida pela adição da RT foi altamente significativa ($p<0,00001$), com diminuição em torno de 70% quando foi comparado cirurgia versus cirurgia mais RT. A taxa de recidiva local passou de 25,6 % para 7,2 % em 5 anos. Na análise por subgrupos, a RT proporcionou maiores benefícios para pacientes com doença axilar positiva, tumores pouco diferenciados, mulheres jovens e maior tamanho tumoral. Pacientes com axilas negativas apresentaram redução, em 10 anos, de 29,2 para 10% nas taxas de recidiva local e de 31,2 para 26,1% na taxa de mortalidade em 15 anos ($p=0,006$). Nas pacientes com doença axilar positiva, a redução, em 10 anos, na recidiva local foi de 46,5 para 13,1% e a taxa de mortalidade, em 15 anos, caiu de 55 para 47,9% ($p=0,01$).

Irradiação das cadeias linfonodais

As indicações de radioterapia para as drenagens linfáticas bem como o volume dessa irradiação têm sido objeto de discussão há várias décadas.

Em 2014²⁵ foi publicada a meta-análise do Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBTCCG) para radioterapia após mastectomia, que mostrou benefício do emprego da radioterapia adjuvante, tanto para diminuição de recaída loco-regional como para au-

mento da sobrevida, em pacientes com linfonodos axilares positivos, incluindo aquelas com um a três linfonodos positivos. Não houve impacto da radioterapia entre as pacientes com linfonodos negativos. Por conta desse estudo, a indicação clássica de indicar radioterapia apenas para quatro ou mais linfonodos comprometidos passou a ser questionada.

Em 2015, dois estudos prospectivos randomizados foram publicados a respeito da radioterapia das drenagens linfáticas em câncer de mama: o do Instituto Nacional do Câncer Canadense -NCIC CTG MA.20²⁸ e o multi-institucional europeu -EORTC 22922/10925²⁷.

O MA20 randomizou 1.832 pacientes com câncer de mama tratadas com cirurgia conservadora entre radioterapia adjuvante apenas na mama operada e radioterapia na mama e drenagens linfáticas da axila, fossa supraclavicular e mama interna, tendo como objetivo principal a sobrevida global. Foram incluídas nesse estudo pacientes com linfonodos comprometidos e as com linfonodos negativos, porém, com alto risco de recaída regional (tumores ≥ 5 cm e tumores ≥ 2 cm e com menos de 10 linfonodos axilares removidos ou grau histológico 3 ou com receptores de estrogênio negativo ou com invasão linfovascular). Com seguimento mediano de 10 anos, não houve diferença na sobrevida global (82,8 versus 81,8%; $p=0,38$) nem na mortalidade por câncer de mama (10,3 versus 12,3%; $p=0,11$). Houve aumento da sobrevida livre de doença no grupo de pacientes que recebeu radioterapia nas drenagens linfáticas (82 versus 77%; $p=0,01$) e também da sobrevida livre de metástase à distância (86,3 versus 82,4%; $p=0,03$). O efeito da sobrevida livre de doença foi ocasionado pela menor taxa de recidiva loco-regional nas pacientes com drenagens linfáticas irradiadas (4,8 versus 7,8%; $p=0,009$).

Esse estudo traz como informação importante a necessidade de irradiar as drenagens linfáticas nas pacientes com um a três linfonodos comprometidos, uma vez que 85% das pacientes randomizadas estavam nessa situação e não prova o benefício de incluir a região da mama interna no plano da radioterapia.

O estudo do EORTC²⁷ randomizou 4.004 pacientes com tumores de quadrantes centrais ou internos, independente do status da axila, e de quadrantes externos com axila positiva, entre radioterapia adjuvante apenas da mama operada ou do plastrão e radioterapia com inclusão das drenagens linfáticas da fossa supraclavicular e da mama interna. Com seguimento mediano de 10,9 anos, as pacientes do grupo que recebeu radioterapia nodal tiveram sobrevida global em 10 anos marginalmente maior (82,3 versus 80,7%; $p=0,06$), a mortalidade por câncer de mama menor (12,5 versus 14,4%; $p=0,02$), a sobrevida livre de doença maior (72,1 versus 69,1%; $p=0,04$), bem como a sobrevida livre de metástase à distância maior (78 versus 75%; $p=0,02$).

Não houve diferença na taxa de recidiva linfonodal entre os grupos que receberam ou não radioterapia da fossa e mama interna. As taxas de recidiva em axila, fossa supraclavicular e mama interna em 10 anos entre as pacientes que não receberam radioterapia nodal foram de 1,9; 2,0 e 0,8%, respectivamente, e entre as que receberam de 1,3; 1,5 e 0,2%, respectivamente.

Radioterapia pós QT Neoadjuvante e cirurgia conservadora

O painel NCCN (www.nccn.org) recomenda que a decisão quanto à radioterapia em pacientes que fizeram QT Neoadjuvante seja independente da resposta ao tratamento e deva ser baseada no estadiamento pré quimioterapia e nas características histológicas do tumor.

Referências bibliográficas

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer – an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333(22):1444-5.
2. Hughes LE, Forbes TF. Review article: early breast cancer: part II. Management. *Br J Surg* 1978;65:764-72.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
4. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Harris J, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-3501.
5. Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Abner A, Harris JR, et al. The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:17-21.
6. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
7. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2001;60:257-65.
8. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Ardiet JM, Mabelle N, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
9. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
10. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V,

- Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Co-operative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-33.
11. UKCCR DCIS working party. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast treated in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
 12. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-61.
 13. Kurtz J. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
 14. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Fisher ER, Jeong JH, et al. Twentyyear 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.
 15. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683-9.
 16. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1995;333:1456-61.

17. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
18. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabar L, Nordgren H, et al. 10- Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2326-33.
19. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:401-8.
20. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:11-16.
21. 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;366:2087-2106.
22. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
23. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b

- Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
24. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Philips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.
 25. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group (EBCTCG), McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trial. *Lancet* 2014;383(9935):2127-35.
 26. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Eng J Med* 2015;373(4):307-16.
 27. Poortmans P, Collette S, Kirkove C, Limbergen EV, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Eng J Med* 2015;373:317-27.
 28. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3960-6.

Reconstrução mamária

A reconstrução após tratamento cirúrgico do câncer de mama deve ser oferecida para todas as pacientes, seja tratamento conservador ou mastectomia. A paciente deve ser esclarecida de todas as opções disponíveis para seu caso em particular e também devem ser discutidos os riscos e benefícios.

As pacientes com câncer em estádios não iniciais (III e IV) devem ser informadas que o atraso no tratamento por mais de 60 dias após o diagnóstico histológico piora a mortalidade global e específica por câncer¹.

Fatores que devem ser considerados: preferência da paciente, estrutura corporal, tabagismo, diabetes, obesidade e possibilidade de radioterapia na mama após a cirurgia. A obesidade, a diabetes e o tabagismo aumentam as taxas de complicação na ferida e necrose de retalhos^{2,3,4}.

A reconstrução mamária não impacta na recidiva e mortalidade por câncer de mama, e apresenta melhora da qualidade de vida para a maioria das pacientes. É um procedimento opcional e a vontade da paciente deve ser respeitada, pois existem pacientes que não querem realizar reconstrução mamária. O impacto na mortalidade ocorre se houver atraso no tratamento por mais de 60 dias após o diagnóstico histológico para tumores não iniciais.

A longo prazo a reconstrução mamária com prótese necessita de procedimentos adicionais e simetrização contralateral na maioria das pacientes. O resultado cosmético da cirurgia conservadora é quase sempre superior à da mastectomia com reconstrução, devendo portanto ser uma meta a ser perseguida inclusive com a utilização de quimioterapia para tumores quimiossensíveis (HER-2 positivo e triplo negativo) com intuito de diminuir o tamanho do tumor e permitir cirurgias menores.

A reconstrução após mastectomia (com ou sem preservação

de pele e CAP) deve ser oferecida, pois a perda da mama tem grande impacto psicológico e na autoimagem corporal.

As opções de reconstrução incluem: inclusão de prótese, expansores seguidos de prótese definitiva, associação de prótese com retalhos autólogos e retalhos autólogos isolados.

A reconstrução do CAP pode ser cirúrgica ou por tatuagem.

A radioterapia realizada após reconstrução com prótese aumenta as taxas de complicação, principalmente a contratura capsular. Uma opção é a utilização de um expensor e colocação da prótese definitiva após a radioterapia.

Pacientes com irradiação prévia da mama apresentam melhores resultados de reconstrução quando são usados retalhos autólogos. A utilização de prótese aumenta as taxas de contratura, exposição da prótese, má posição e pobre resultado cosmético^{5,6}.

Várias opções existem após tratamento conservador e vai depender do tamanho da mama, tamanho e localização do tumor, relação entre o tamanho da mama e o tumor e desejo da paciente. Podem ser empregados retalhos locais, loco-regional, retalhos autólogos e técnicas de mamoplastia redutora. Estas técnicas permitem ressecção de tumores grandes com conservação da mama.

Mastectomia preservadora de pele

A reconstrução após mastectomia preservadora de pele com preservação ou não do CAP, pode ser realizada com prótese ou associação de prótese com retalhos autólogos. A segurança do procedimento não foi estabelecida ainda por estudos randomizados, mas estudos prospectivos demonstram uma baixa taxa de recidiva no CAP. Congelação do tecido subareolar é mandatória⁷⁻⁹.

A preservação do CAP está contraindicada em tumores com envolvimento do cap (doença de Paget), descarga papilar patológica e presença de comprometimento do tecido retroareolar no exame de congelação no intraoperatório^{10,11}.

Reconstrução após tratamento conservador

A reconstrução após tratamento conservador é necessária se mais de 20% do parênquima mamário for ressecado ou se a paciente desejar e estiver indicado uma mamoplastia redutora(mamas volumosas), nestes casos uma simetrização da mama oposta é necessário, de preferência no mesmo tempo cirúrgico.

Quando é realizada uma ressecção de mais de 20% do parênquima mamário técnicas de oncoplastia podem ser utilizadas permitindo ressecção de grandes tumores com bons resultados cosméticos. A necessidade de simetrização deverá ser decidida conjuntamente com a paciente e poderá ser realizada no mesmo tempo ou posteriormente.

Centralectomias podem ser realizadas com bons resultados cosméticos utilizando técnicas oncoplasticas, com reconstrução do mamilo a posteriori(tatuagem ou enxerto).

Referências bibliográficas

1. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer J Clin Oncol 2012 20;30(36):4493-500.
2. Liu AS¹, Kao HK, Reish RG, Hergueter CA, May JW Jr, Guo L. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix Plast Reconstr Surg 2011;127(5):1755-62.
3. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, Mehrara BJ, Pusic AL, Teo EH, Arriaga AF, Disa JJ. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. Plast Reconstr Surg 2010;125(6):1606-14.

4. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007;119(2):455-63
5. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, Beck CE, Ruppert AS, Harper JT, Boehmler JH 4th, Miller MJ. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(6):1790-6.
6. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, Medford-Davis L, Hertl C, Austen WG Jr. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(6):1170-8.
7. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, Viale G, Veronesi P, Luini A, Galimberti V, Bedolis R, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Bosco R, Manconi A, Ivaldi GB, Youssef O. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009 ;117(2):333-8.
8. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol* 2008 ;17(4):261-6.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer *N Engl J Med*. 2005 20;353(16):1673-84.

10. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T, Cothier-Savay I, Reyal F. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2013 ;131(5):969-84.
11. Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013 ;70(4):435-7.

Manejo dos sintomas da menopausa em pacientes com câncer de mama

As ondas de calor, secura vaginal, dispaurenia são freqüentes em pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno, supressão ovariana com análogos, ooforectomia ou uso de inibidores da aromatase. Estes sintomas podem interferir de forma significativa na qualidade de vida das mulheres. A melhor intervenção para aliviar estes sintomas é a reposição hormonal sistêmica e/ou local, que está contraindicada neste cenário.

Uma revisão sistemática dos estudos randomizados, comparando medidas farmacológicas ou não farmacológicas, demonstrou que a venlafaxina 75 mg por dia apresentou melhores resultados do que o citalopram, gabapentina e a paroxetina na melhora das ondas de calor. A acupuntura apresentou resultados semelhantes à venlafaxina e à gabapentina, porém com um efeito durador maior e menos efeitos colaterais após a interrupção do tratamento¹(NÍVEL 2B).

A paroxetina e a fluoxetina interferem no metabolismo(-CYP2D6) do tamoxifeno e não devem ser utilizadas nas pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno, apesar das controvérsias sobre o tema².

Na análise de uma coorte de 16.887 pacientes com câncer de mama, que foram acompanhadas durante 14 anos e usaram concomitante tamoxifeno e paroxetina, não foi observado um aumento do risco de recorrência ou de um novo câncer de mama³.

A bupropiona, duloxetina e sertralina são inibidores moderados do citocromo P450 e podem ser utilizados na ausência de resposta à venfalicina, citalopram e à gabapentina⁴.

O estudo Sueco HABITS, randomizou 442 mulheres com câncer de mama para receber ou não TH para controle de sintomas da

menopausa. O estudo foi interrompido precocemente pelo aumento do risco de câncer de mama, mas após um seguimento mediano de 4 anos ocorreram 6 mortes e 6 pacientes estavam vivas no grupo TH e no grupo placebo 5 morreram por câncer e 4 estavam vivas com metástases. Ocorreram 39 casos de câncer de mama no grupo TH e 17 no grupo placebo (HT 2.4, 95%, IC: 1.3-4.2)⁵.

O LIBERATE Trial foi um estudo que avaliou o uso de tibolona em pacientes com câncer de mama. Foram randomizadas 3.148 para receber ou não tibolona após tratamento do câncer de mama. A idade média das pacientes foi de 52.7 anos e usaram tibolona por 2,1 anos e foram avaliadas após 3.1 anos de seguimento. A recorrência do câncer de mama ocorreu em 237/1556(15.2%) no grupo tibolona e no grupo placebo 165/1542(10.7%), uma diferença absoluta de 4.5% na taxa de recorrência. A mortalidade global não foi diferente entre os dois grupos 72 (9 mortes a mais que o grupo placebo) mortes no grupo do tibolona e 63 no grupo placebo. Eventos cardiovasculares e cânceres ginecológicos foram semelhantes nos dois grupos. Os sintomas vasomotores e a densidade mineral óssea foi melhor no grupo que usou tibolona (NÍVEL 1)⁶.

O estudo de Estocolo também avaliou o risco de recorrência do câncer de mama em pacientes em uso de TH. O estudo foi iniciado em 1997 e foi interrompido precocemente porque outro estudo Sueco (Habits Trial) encontrou um aumento do risco de recorrência de câncer de mama, porém a dose de progesterona administrada foi maior neste estudo. Foram randomizadas 188 pacientes com câncer de mama para receber TH e 190 para placebo. Após um seguimento de 10 anos, o número de eventos (recorrência local, metástase à distância ou novo câncer de mama)foi de 60 no grupo TH e 48 no controle (HR 1,3 , Intervalo confiança 95% 0.9-1.9). Mortalidade global e o surgimento de novos tumores primários não foram diferentes entre os dois grupos. (NÍVEL 2B)⁷, Infelizmente o estudo foi interrompido precocemente.

Existem poucos estudos randomizados no tratamento da atrofia vulvovaginal em pacientes com câncer de mama, Em uma revisão somente quatro estudos foram encontrados e com um número pequenos de pacientes incluídas, não permitindo conclusões definitivas⁸.

RECOMENDAÇÃO

Deve-se inicialmente adotar condutas não hormonais, sendo que a utilização de estradiol local em baixa dose ou promestrieno por tempo limitado deve ser discutida com a paciente, riscos e benefícios, de preferência assinar um consentimento informado.

Referências bibliográficas

1. Johns C, Seav SM, Dominick SA, Gorman JR, Li H, Natarajan L, Mao JJ, Su HI. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat* 2016 ;156(3):415-26.
2. Sideras K, Loprinzi CL Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 ;8(10):1171-9.
3. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Ahmed SA, Cheetham TC, Chung J, Avila C, Kleinman K, Habel LA, Fletcher SW, Kwan ML. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2015 ;108(3) . .
4. Irrarázaval O ME, Gaete G L. Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence. *Rev Med Chil* 2016 ;144(10):1326-1335.
5. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kum-

- pulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475-82.
6. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 ;10(2):135-46.
 7. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9.
 8. Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim ME, Jacobs C, Shorr R, Smith S, Ng T, Clemons M. Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(1):1-8.

Antibioticoprofilaxia do câncer de mama

INTRODUÇÃO:

Infecção de sítio cirúrgico (ISC) é definida como infecção observada na ou próxima à incisão cirúrgica e dentro dos 30 dias da realização do procedimento, ou dentro de 90 dias se material protético tiver sido implantado.¹ A infecção está frequentemente localizada na incisão, mas também pode se estender para estruturas adjacentes mais profundas. ISC está associada à morbimortalidade, a permanência hospitalar prolongada e ao aumento do custo.²

Assim como todos os procedimentos cirúrgicos, a cirurgia de câncer de mama tem riscos de complicações, um delas é a ISC mesmo sendo considerada uma “cirurgia limpa”.^{3,4}

A incidência de ISC nas cirurgias de câncer de mama está entre 3% e 15% e a maioria dos procedimentos de redução e reconstrução mamária têm uma taxa de ISC de <5 %^{3,5}.

Antibioticoprofilaxia

Uma revisão de dez estudos randomizados, incluindo quase 3.000 pacientes submetidos à cirurgia de câncer de mama sem reconstrução, observou que os antibióticos profiláticos reduziram significativamente a incidência de ISC (risco relativo 0,67; IC 95%: 0,53-0,85)³³ Entretanto, ainda são necessários estudos para determinar o melhor esquema de antibióticos e avaliar seus efeitos em pacientes submetidos à reconstrução de mama imediata à retirada do tumor².

Os organismos mais comuns na cirurgia de câncer de mama são *S. aureus*, outros estafilococos e estreptococos. Infecção devido a organismos gram-negativos ocorre nos procedimentos realizados sem regiões maceradas e úmidas (axila de obeso) e em pacientes com diabetes.⁶ A profilaxia antibiótica com cefazolina é justificada para

procedimentos de câncer de mama, a clindamicina e a vancomicina são alternativas aceitáveis para pacientes com hipersensibilidade a beta-lactâmicos³.

Cirurgia	Evidência	Antimicrobiano	Doses adicionais durante a cirurgia	Dose no pós-operatório	Alergia a betalactâmicos	Duração da profilaxia
Cirurgia de mama (nodulectomia, quadrantectomia, mastectomia, cirurgia estética +/- prótese)	D-IV	Cefazolina 1-2g IV	Cefazolina 1g IV 4/4h		Clindamicina 600mg 6/6h (repetir a dose se tempo cirúrgico superior a 4 horas)	Intra-operatório
ALBERT EINSTEIN - SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. Manual Farmacêutico: Profilaxia Antimicrobiana em Cirurgia - Cirurgia Ginecológica, 2016.						

CONSEQUÊNCIAS DA ISC

As consequências do ISC incluem aumento do custo dos cuidados, atraso no tempo de tratamento para terapias adjuvantes, má satisfação do paciente, reconstrução fracassada e complicações relacionadas aos antibióticos.⁴

Referências bibliográficas:

1. HORAN, Teresa C. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *American Journal Infection Control* 1992; 20(5): 271-274.
2. DA COSTA, Anderson Adriano Leal Freitas et al. Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre antibioticoprofilaxia em cirurgia. www.apm.org.br/neurologia, p. 177, 2016.
3. JONES, Daniel J.; BUNN, Frances; BELL-SYER, Sophie V.

Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. The Cochrane Library, 2014.

4. THE AMERICAN SOCIETY OF BREAST SURGEONS. Position Statement on Antibiotics and Surgical Site Infection, 2012. Disponível em: https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Antibiotics_SurgicalSiteInfection.pdf . Acesso em: 04 de fev. 2017.
5. KHAN, Umar Daraz. Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1,628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration. *Aesthetic Plastic Surgery* 2010; 34(1):42-47.
6. ANDERSON, D. J.; SEXTON, D. J. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2017.
7. ALBERT EINSTEIN- SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. Manual Farmacêutico: Profilaxia Antimicrobiana em Cirurgia – Cirurgia Ginecológica, 2016. Disponível em: <https://aplicacoes.einstein.br/manualfarmaceutico/Paginas/Termos.aspx?filtro=Profilaxia%20Antimicrobiana&itemID=145#detalheTermo>. Acesso em: 13 de fev.2017.

Trombopprofilaxia em cirurgia de câncer de mama

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) está associado a diversas consequências, incluindo aumento da mortalidade e TEV recorrente, bem como hemorragias graves e associadas à anticoagulação.¹ É uma grave complicação em pacientes com câncer, sendo uma das principais causas de óbito nesses pacientes. As neoplasias estão associadas a aumento do risco de trombose em quatro vezes, e o tratamento com quimioterapia aumenta o risco em aproximadamente seis vezes.²

O risco de TEV após a cirurgia de mama é menor do que nas cirurgias de abdômen e pelve, especialmente em comparação com as cirurgias oncológicas. Em uma revisão retrospectiva do MD Anderson, o risco de TEV foi de 0,16% em 3898 pacientes submetidos à cirurgia de mama com profilaxia mecânica e deambulação precoce sem quimioprofilaxia. Risco de embolia pulmonar após operações de mama varia de menos de 1% a 4%.³

Fatores de risco de TEV

O risco de TEV depende da operação realizada e das características do paciente.⁴ O risco é maior em pacientes submetidos à mastectomia com reconstrução imediata, especialmente reconstrução autóloga. Outros fatores de risco relatados para a TEV em pacientes submetidos à cirurgia mamária incluem idade > 65 anos, obesidade, tempo cirúrgico com anestesia geral > 3 horas, aumento do tempo de internação, cirurgia recente nos 30 dias antes da operação mamária e diagnóstico de câncer.³

Profilaxia de TEV e recomendações de tratamento

O risco de TEV no período pós-operatório imediato é reconhe-

cidamente elevado, com múltiplos estudos randomizados, mostrando o benefício da profilaxia farmacológica.²

PERIOPERATÓRIO	
Todos os pacientes com doença maligna submetidos a uma intervenção cirúrgica importante devem ser considerados para tromboprofilaxia farmacológica com HNF ou HBPM, a menos que contraindicado por causa de sangramento ativo ou alto risco de hemorragia	Evidência: forte Tipo de recomendação, força: baseada em evidências, forte
A profilaxia deve ser iniciada no pré-operatório.	Evidência: moderada Tipo de recomendação, força: baseada em evidências, moderada
Os métodos mecânicos podem ser adicionados à tromboprofilaxia farmacológica, mas não devem ser utilizados como monoterapia para a prevenção da TEV, a menos que os métodos farmacológicos estejam contra-indicados devido a sangramento ativo ou alto risco de sangramento.	Evidência: moderada Tipo de recomendação, força: baseada em evidências, forte
Um regime combinado de profilaxia farmacológica e mecânica pode melhorar a eficácia, especialmente nos pacientes de maior risco.	Evidência: moderada Tipo de recomendação, força: consenso informal, moderado
A tromboprofilaxia farmacológica para doentes submetidos a uma grande cirurgia para câncer deve ser continuada durante pelo menos 7 a 10 dias. A profilaxia prolongada com HBPM até 4 semanas pós-operatórias deve ser considerada para pacientes submetidos à cirurgia abdominal ou pélvica maior para câncer que apresentam características de alto risco, como mobilidade restrita, obesidade, história de TEV ou fatores de risco adicionais. Em situações cirúrgicas de baixo risco, a decisão sobre a duração adequada da tromboprofilaxia deve ser feita caso a caso, considerando o paciente individual.	Evidência: forte Tipo de recomendação, força: baseada em evidências, forte a moderada

LYMAN, Gary H. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 6, p. 654-656, 2015

Recomendações para profilaxia de Tromboembolismo Venoso em cirurgia da mama, de acordo com The American Society of Breast Surgeons (ASBrS)³:

1. Não existem provas suficientes para determinar se as diretrizes de profilaxia de TEV publicadas para pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas ou cirúrgicas gerais para câncer devem

ser aplicadas uniformemente a pacientes com cirurgia de mama.

2. As decisões relativas à profilaxia de TEV em doentes submetidos à cirurgia de mama devem ser individualizadas e devem ter em consideração o tipo de procedimento, a duração do procedimento, o tipo de anestesia, a história clínica prévia de TEV ou hipercoagulabilidade e o risco de complicações hemorrágicas.

3. Pacientes submetidos a procedimentos ambulatoriais de mama com anestesia local ou regional geralmente não necessitam de profilaxia específica para TEV.

4. A maioria dos pacientes submetidos a operações de mama com anestesia geral e sem reconstrução terá um baixo risco de TEV com deambulação precoce e dispositivos de profilaxia mecânica(-compressão pneumática intermitente (CPI) e meias de compressão elástica graduada).

5. A tromboprofilaxia farmacológica pode ser considerada para pacientes que recebem anestesia geral (AG) para operações de mama nas seguintes situações:

A. Expectativa de duração de anestesia geral > 3 horas

B. Os doentes com alto risco de TEV, que não apresentam risco elevado de complicações hemorrágicas.

C. Mastectomia com reconstrução imediata

D. A tromboprofilaxia farmacológica é recomendada para todos as pacientes submetidas à mastectomia com reconstrução autóloga imediata, a menos que haja uma contraindicação específica.

Profilaxia farmacológica em pacientes cirúrgicos^{ab}:

DROGA	POSOLOGIA
Heparina não fracionada	5.000 U 2-4h no pré-operatório e depois de 8/8h ou 5.000 U 10-12h no pré-operatório e 5.000 U diariamente a partir daí.
Dalteparina	2.500 U 2-4h pré-operatório e depois 5.000 U 1X/dia ou 5.000 U 10-12 h pré-operatório e 5.000 U 1X/dia a partir daí.
Enoxaparina	20 mg 2-4h no pré-operatório e depois 40 mg 1X/dia ou 40 mg 10-12h no pré-operatório e 40 mg 1X/dia a partir daí.
Fondaparinux ^c	2,5 mg início 6-8 h pós-operatório

a. Profilaxia deve ser continuada por pelo menos 7 a 10 dias. A profilaxia prolongada por até 4 semanas deve ser considerada para pacientes de alto risco.

b. Quando a anestesia neural ou analgesia está planejada, as doses profiláticas de HBPM uma vez por dia não devem ser administradas dentro de 10 a 12 horas antes do procedimento / instrumentação (incluindo a remoção do cateter peridural). Após a cirurgia, a primeira dose de HBPM pode ser administrada 6 a 8 horas no pós-operatório. Após a remoção do cateter, a primeira dose de HBPM pode ser administrada não mais cedo do que 2 horas depois.

c. Este fármaco não é aprovado pela FDA para esta indicação.

LYMAN, Gary H. et al. Venousthromboembolismprophylaxisandtreatment in patientswithcancer: American SocietyofClinicalOncology clinical practice guideline update 2014. JournalofClinicalOncology, v. 33, n. 6, p. 654-656, 2015

Referencias bibliográficas

1. KUDERER, Nicole M.; LYMAN, Gary H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thrombosis research* 2014;133:S122-S127.
2. KALIL FILHO, R. et al. I Diretriz Brasileira de cardi-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2011;96(2):01-52.
3. THE AMERICAN SOCIETY OF BREAST SURGEONS. Consensus Guideline on Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Patients Undergoing Breast Operations, 2016. Disponível em: https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/VTE_Statement.pdf. Acesso em: 04 de fev. 2017.
4. LYMAN, Gary H. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-656.

EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS

Introdução

A avaliação pré-operatória é a base fundamental para o manejo do paciente cirúrgico e compreende uma boa anamnese e exame físico, exames complementares básicos, quando indicados, e cuidados que antecedem a cirurgia. O principal objetivo é otimizar a condição clínica do paciente candidato a cirurgia e reduzir a morbidade e a mortalidade perioperatória.¹

História e exame físico

A anamnese e exame físico são os componentes mais importantes da avaliação pré-operatória, deve incluir uma história clínica atual e passada e um exame físico completo para identificar uma doença crônica inadequadamente controlada ou ainda não diagnosticada².

Exames complementares

A solicitação de exames complementares - testes laboratoriais ou exames por imagem - devem ser realizados de forma individualizada, como medida complementar à suspeita clínica.³ A partir da década de 1990 tem-se preconizado o uso racional de exames para redução de custo, uma vez que não há evidências de que o uso rotineiro de exames pré-operatórios está relacionado à redução ou prevenção de complicações perioperatórias⁴. Os exames pré-operatórios têm validade de 6 meses a 1 ano, caso a condição clínica do paciente permaneça estável.⁵

SOLICITAÇÃO DE ELETROCARDIOGRAMA (ECG)		
Recomendação	GR	NE
Pacientes com história e/ou anormalidades ao exame físico sugestivas de doença cardiovascular	I	C
Pacientes com episódio recente de dor torácica isquêmica ou considerados de alto risco no algoritmo ou pelo médico assistente	I	C
Pacientes com <i>diabetes mellitus</i> (DM)	I	C
Pacientes obesos	Ila	C
Todos os paciente com idade > 40 anos	Ila	C
Rotina em indivíduos assintomáticos submetidos a procedimentos de baixo risco	III	C
SOLICITAÇÃO DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX		
Recomendação	GR	NE
Pacientes com história ou propedêutica sugestiva de doenças cardiorrespiratórias	I	C
Pacientes com idade superior a 40 anos	Ila	C
Intervenções de médio a grande porte, principalmente as cirurgias intratorácicas e intra-abdominais	Ila	C
Rotina em indivíduos assintomáticos	III	C
SOLICITAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS		
Recomendação	GR	NE
Hemograma completo		
História de anemia ou outras doenças hematológicas ou hepáticas	I	C
Suspeita clínica de anemia ao exame físico ou presença de doenças crônicas associadas à anemia	I	C
Intervenções de médio e grande porte, com previsão de sangramento e necessidade de transfusão	I	C
Todos os pacientes com idade > 40 anos	Ila	C
Rotina em indivíduos assintomáticos	III	C
Hemostasia / Testes de coagulação		
Pacientes em uso de anticoagulação	I	C
Pacientes com insuficiência hepática	I	C
Portadores de distúrbios de coagulação (história de sangramento)	I	C

Dosagem de creatinina sérica		
Portadores de nefropatia, DM, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca se não houver um resultado desse exame nos últimos 12 meses.	I	C
Intervenções de médio e grande porte	I	C
Todos os pacientes com idade > 40 anos	Ila	C
Rotina em indivíduos assintomáticos	III	C

GR: Grau de recomendação; NE: Nível de evidência; DM: diabetes mellitus

GUALANDRO, D. M. et al. II Diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. ArqBrasCardiol, v. 96, n. 3 supl 1, p. 1-68, 2011. Modificado.

PACIENTE HÍGIDO – ASA I		
Idade	Homem	Mulher
6 meses a 40 anos	Nenhum	Ht, teste de gravidez (SN)
40 a 50 anos	Ht, ECG	Ht
50 a 64 anos	Ht, ECG	Ht, ECG
65 a 74 anos	Ht, ECG, Cr, Glicemia	Ht ou Hb, ECG, Cr, Glicemia
>74 anos	Hb, Ht, ECG, Cr, Glicemia, Rx de tórax	Hb, Ht, ECG, Cr, Glicemia, Rx de tórax

Ht:Hematócrito;Hb: Hemoglobina; ECG: Eletrocardiograma; Cr: Creatinina

Zambouri, A. "Preoperative evaluation and preparation for anesthesia and surgery." *Hippokratia* 11.1 (2007): 13-21.

SOLICITAÇÃO DE EXAMES BASEADA NA HISTÓRIA CLÍNICA/DOENÇAS ATUAIS											
Diagnóstico Pré operatório	ECG	Rx de tórax	Hb/Ht	HC	Eletrólitos	Cr	Glicemia	TAP/TTPA	TGO/TGP/ FA, Bilirrubinas	Nível drogas	Ca
História de IAM	X			X	±						
Angina estável	X			X	±						
ICC / Valvopatias	X	±									
HAS	X	±				X					
FA	X									*DIGOXINA	
DAOP	X									*TEOFILINA	
DPOC	X	±		X							
Asma	Prova de função pulmonar se sintomático. Se doença leve e assintomática, não solicitar										
DM	X				±	X	X				
Doenças hepáticas								X	X		
Nefropatias			X		X	X					
Doença hematológica				X				X			
AVE	X			X	X		X			X	
Epilepsia	X			X	X		X			X	
Neoplasia	X			X							
Doenças vasculares	X		X								
Hiper / Hipotireoidismo	X		X								X
Doença de Cushing	X			X	X						
Doença de Addison	X			X	X						
Hiper/ Hipoparatiroidismo	X		X		X						X
Obesidade mórbida	X	±					X				
Desnutrição	X			X	X	X	X				
Digoxina					X					X	
Anticoagulantes			X					X			
Fenitoína / Fenobarbital										X	
Diuréticos				X		X					
Corticosteróides			X				X				
Quimioterapia			X								
AINE'S											
Teofilina										X	

X: Solicitar; ± pode ser solicitado, ou não, a critério do médico.

Wijsunders DN, Sweitzer BJ. Preoperative evaluation. in: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 8th ed. Vol.1. Philadelphia: ElsevierHealthSciences; 2015. Pp 1085-1152.

Referências bibliográficas

1. DE OLIVEIRA FERNANDES, Eduardo et al. Avaliação pré-operatória e cuidados em cirurgia eletiva: recomendações baseadas em evidências. Revista da AMRIGS. 2010;54(2): 240-258.
2. ZAMBOURI, A. Preoperative evaluation and preparation for anesthesia and surgery. Hippokratia.2007;11(1): 13-21.
3. GARCIA, Aline Pallaoro et al . Indicação de exames pré-operatórios segundo critérios clínicos: necessidade de supervisão. Rev Bras Anesthesiol 2014;64(1): 54-61.
4. GUALANDRO, D. M. et al. II Diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2011;96(3):1-68.
5. GAMERMANN, Patrícia W.; STEFANI, Luciana Cadore; FELIX, Elaine A. Rotinas em Anestesiologia e Medicina Perioperatória. Artmed Editora, 2016.
6. Wijesundera DN, Sweitzer BJ. Preoperative evaluation. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 8th ed. Vol.1. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. 1085-1152.

Orientações após o término do tratamento do câncer de mama

Somente 5 a 15% dos cânceres de mama são ditos hereditários, mas é provável que em quase todos ocorram também mutações genéticas adquiridas durante a vida. A ideia é que um estilo de vida saudável possa diminuir estas mutações prejudiciais e a incidência do câncer.

A atividade física, os hábitos alimentares, os padrões de sono e de comportamento, e todos os meios não farmacológicos e não cirúrgicos de controle das doenças são preliminares essenciais na proposta de estilo de vida saudável para mais saúde e bem-estar e, de forma específica, na prevenção do câncer e na gestão dos agravos oncológicos.

Concluído o tratamento do câncer de mama, iniciamos o seguimento que tem por finalidade dar apoio psicológico à paciente; fazer a gestão dos efeitos colaterais do tratamento, de curto e longo prazo; diagnosticar de forma precoce recidivas locais; avaliar queixas que possam estar relacionadas a recidivas sistêmica e incentivar um estilo de vida saudável que possa ter impacto positivo na sobrevivência global e específica por câncer de mama.

Estudos em grandes populações humanas, por longos períodos, envolvendo hábitos, comportamento e estilo de vida são caros, complexos, difíceis e, às vezes, contraditórios.

A maioria dos trabalhos sobre estilo de vida e câncer de mama se referem à prevenção e não, especificamente, à evolução da doença após o tratamento.

Condições relacionadas com aumento do risco de câncer de mama.

Terapia Hormonal (TH)

Com base em evidências sólidas, a TH combinada (estrogênio-progesterona) está associada a um risco aumentado de desenvolver câncer da mama. O tempo de uso e a dose tem importância na incidência. Relata-se um aumento de até 26% de câncer de mama invasivo. Estudos de coorte mostram que a cessação da TH combinada está associada a uma diminuição nas taxas de câncer de mama.

Com base também em evidências, as mulheres que se submeteram à histerectomia prévia e que foram tratadas apenas com estrogênio equino conjugado, tiveram uma menor incidência de câncer de mama. Entretanto, estudos epidemiológicos atuais, produziram resultados conflitantes.

Obesidade

Com base em provas sólidas de inúmeros trabalhos, a obesidade e o sobrepeso se relacionam com maior risco de câncer de mama, em mulheres na pós-menopausa. Não está claro se baixar o peso, nesta fase da vida, haja diminuição do risco. Continuar com peso aumentado após o tratamento, existem evidências do aumento no risco de recidiva.

Álcool

Pesquisas atuais sugerem que tomar mais de uma ou duas doses de bebidas alcoólicas, qualquer que seja, por dia, aumenta o risco de câncer de mama, bem como o risco de recidiva. Evidências existem de que o risco aumenta com a dose. Não está claro se as pessoas com longa história de alto consumo alcoólico, reduzem o risco ao diminuir o uso. Por outro lado, trabalhos também existem que relacionam o uso de drinques ou aperitivos ocasionais, com melhora na sensação de bem-estar e redução da mortalidade cardíaca.

Condições relacionadas com diminuição do risco de câncer de mama

Gravidez Precoce

Com base em evidências sólidas, as mulheres que têm uma gravidez a termo, antes dos 20 anos de idade têm diminuição do risco de câncer de mama de até 50%, em comparação com mulheres nulíparas ou mulheres que dão à luz após os 35 anos de idade.

Amamentação

Com base em evidências sólidas, as mulheres que amamentam têm um risco diminuído de câncer de mama. O risco relativo do câncer de mama diminui em até 4,3% para cada 12 meses de amamentação, além de cerca de 7% para cada nascimento.

Exercício

Com base em evidências sólidas, o exercício intenso, por mais de 4 horas por semana, está associado com redução do risco de câncer de mama e, também a menor risco da doença voltar após o tratamento. A redução média do risco relativo é de 30% a 40%. O efeito pode ser maior para mulheres pré-menopáusicas e de peso corporal normal ou baixo.

Condições com provas insuficientes da relação com câncer de mama

Contraceptivos orais

Alguns estudos sugerem que os contraceptivos orais aumentam, ligeiramente, o risco de câncer de mama, enquanto outros não mostram qualquer ligação entre o uso de contraceptivos para prevenir gravidez e o desenvolvimento de câncer de mama. Trabalhos que referem aumento sugerem que o risco desaparece 10 anos após o uso.

Fatores ambientais

Determinadas funções ocupacionais, ambientes em que se vive

ou exposições a substâncias químicas, têm sido propostas como causas de câncer de mama. As maiores suspeitas recaem sobre o contato com pesticidas organoclorados. Algumas destas substâncias têm ação estrogênica fraca. Já foi proibida a fabricação e uso em vários países, mas mesmo assim, seu efeito sobre o risco de câncer de mama permanece sem comprovação definitiva.

Tabagismo ativo ou passivo

Embora o tabagismo seja muito prejudicial para o indivíduo como um todo e com provas seguras de aumentar a incidência de vários tipos de câncer, ainda hoje a relação fumo e câncer de mama é controversa, existindo trabalhos com resultados conflitantes

Condições sem evidências de relação com câncer de mama

Aborto

O aborto já foi acusado de aumentar o câncer de mama. Mas estas pesquisas foram usadas contra o aborto por motivos religiosos e feitas em populações que omitiam o aborto pelo estigma social. Na verdade, quando pesquisas foram feitas em populações que registravam, corretamente, os fatos, observou-se que não havia relação entre aborto e incidência de câncer de mama.

Dieta

Existem poucos ensaios randomizados, em seres humanos, comparando a incidência de câncer em dietas diferentes e poucas evidências de que modificações dietéticas, de qualquer tipo, tenham um impacto importante sobre a incidência de câncer de mama. Regimes de aumento da ingestão de frutas e vegetais, aumento da ingestão de fibras e diminuição da ingestão de gordura também não foram capazes de demonstrar benefícios no câncer de mama.

Concluindo, mesmo a não existência clara de dieta impactante na incidência específica do câncer de mama, a recomendação de

comer tudo, sempre, variado e na medida certa é capaz de ajudar na saúde global do indivíduo que não tenha restrições específicas.

*Vitaminas: Vitaminas e vários outros micronutrientes, tais como beta caroteno, vitaminas “A”, “B”, “C”, ”D” e “E” já foram testadas, em várias pesquisas e por períodos variados, e não se conseguiram evidências de benefício na redução da incidência de câncer de mama.

Desodorantes/Antitranspirantes nas axilas

Não existe nenhuma evidência científica de que estes produtos possam aumentar a incidência de câncer de mama.

Estatinas

Duas meta-análises de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais não encontraram nenhuma evidência de que o uso de estatinas possa aumentar ou diminuir o risco de câncer de mama.

Bifosfonatos

Inicialmente, pensava-se que o uso regular destas drogas diminuísse a incidência do câncer de mama, mas logo a explicação veio: o fato é que as pacientes usuárias de bifosfonatos são, comumente, osteoporóticas e estas sim têm menos câncer de mama. Novos estudos, bem desenhados, não mostram nenhuma redução da incidência do câncer de mama, atribuíveis, de forma específica, ao uso regular de nenhum bifosfonato.

Referências bibliográficas

- 1 Welti LM, Beavers DP, Caan BJ, Sangi-Haghpekar H, Vitollins MZ, Beavers KM. Weight fluctuation and cancer risk in post-menopausal women: The Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;9.
- 2 Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. : Rastreo para o cancro da mama: uma actualização para o US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151 (10): 727-37.
- 3 Nunez C, Bauman A, Egger S, Sitas F, Nair-Shalliker V. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol* 2017;47:56-63.
- 4 Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. : Vinte e cinco anos de seguimento para a incidência de câncer de mama e mortalidade do Canadian National Breast Screening Study: randomizado triagem julgamento. *BMJ* 2014;348: g366.
- 5 Welch HG, Black WC: Sobrediagnóstico em câncer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (9): 605-13.
- 6 Bleyer A, Welch HG: Efeito de três décadas de mamografia de rastreamento na incidência de câncer de mama. *N Engl J Med* 2012;367 (21): 1998-2005.
- 7 Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. : Efeito da mamografia de rastreo na mortalidade por cancro da mama na Noruega. *N Engl J Med* 2010; 363 (13): 1203-1210.
- 8 Hubbard RA, Kerlikowske K, Flores CI, et al. : Probabilidade acumulada de reavaliação falso-positiva ou recomendação de biópsia após 10 anos de mamografia de rastreamento: um estudo de coorte. *Ann Intern Med* 2011; 155 (8): 481-92.
- 9 Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. : Relação de proba-

- bilidade para a mamografia de rastreio moderna. Risco de câncer de mama com base na idade e na interpretação mamográfica. *JAMA* 1996; 276 (1): 39-43, 1996.
- 10 Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al .: Características do tumor mamário como preditores de detecção mamográfica: comparação de cancros detectados no intervalo e na tela. *J Natl Cancer Inst* 1999;91 (23): 2020-8.
 - 11 Ronckers CM, Erdmann CA, Terra CE: Radiação e câncer de mama: uma revisão das evidências atuais. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (1): 21-32.
 - 12 Goss PE, Sierra S: Perspectivas atuais sobre câncer de mama induzido por radiação. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 338-47.
 - 13 Fenton JJ, Rolnick SJ, Harris EL, et al .: Especificidade do exame clínico da mama na prática comunitária. *J Gen Intern Med* 2007; 22 (3): 332-7.
 - 14 Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al .: Ensaio aleatório do auto-exame da mama em Xangai: resultados finais. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (19): 1445-1457.
 - 15 Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM. Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer. *Vopr Onkol* 2003 49 (4): 434-41.
 - 16 Ghrelin and Breast Cancer: Emerging Roles in Obesity, Estrogen Regulation, and Cancer. Au CC, Furness JB, Brown KA. *Front Oncol* 2017;9;6:265.
 - 17 Wu Y, Yu X, Yi X, Wu K, Dwabe S, Atefi M, ELshimali Y, Kemp KT, Bhat K, Haro J, Sarkissyan M, Vadgama JV. Aberrant phosphorylation of SMAD4 Thr277-mediated US-P9x-SMAD4 interaction by free fatty acids promotes breast

- cancer metastasis. *Cancer Res* 2017;77(6):1383-1394.
- 18 Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, Kao CH Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: A population-based cohort study. *Schizophr Res.* 2017;S0920-9964(17)30028-2.
 - 19 Mullooly M, Yang HP, Falk RT, Nyante SJ, Cora R, Pfeiffer RM, Radisky DC, Visscher DW, Hartmann LC, Carter JM, Degnim AC, Stanczyk FZ, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Lissowska J, Troester MA, Hewitt SM, Brinton LA, Sherman ME, Gierach GL Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue and serum among postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2017 ;19(1):8.
 - 20 Balaban S, Shearer RF, Lee LS, van Geldermalsen M, Schreuder M, Shtein HC, Cairns R, Thomas KC, Fazakerley DJ, Grewal T, Holst J, Saunders DN, Hoy AJ Adipocyte lipolysis links obesity to breast cancer growth: adipocyte-derived fatty acids drive breast cancer cell proliferation and migration. *Cancer Metab* 2017 ;5:1.
 - 21 Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ;1:CD004143.
 - 22 Schairer C, Gadalla SM, Pfeiffer RM, Moore SC, Engels EA Diabetes, Abnormal Glucose, Dyslipidemia, Hypertension and Risk of Inflammatory and Other Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(6):862-868.
 - 23 Maskarinec G, Jacobs S, Park SY, Haiman CA, Setiawan VW, Wilkens LR, Le Marchand L. Type 2 Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. *Cancer Ep-*

- idemiol Biomarkers Prev 2017; 26(6):854-861.
- 24 Alim NE, Kiziltan G.Pak.Assessment of Risk Factors of Obesity and Diet on Breast Cancer in Ankara, Turkey. J Med Sci. 2016;32(6):1537-1542.
 - 25 Jerônimo AF, Freitas ÂG, Weller M.Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies.Cien Saude Colet 2017 ;22(1):135-149.
 - 26 Pérez-Segura P, Palacio JE, Vázquez L, Monereo S, de Las Peñas R, de Icaya PM, Grávalos C, Lecube A, Blasco A, García-Almeida JM, Barneto I, Goday A Peculiarities of the obese patient with cancer: a national consensus statement by the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology..Clin Transl Oncol 2017; 19(6):682-694.
 - 27 Welti LM, Beavers DP, Caan BJ, Sangi-Haghpekar H, Vitolins MZ, Beavers M Weight fluctuation and cancer risk in post-menopausal women: The Women's Health Initiative.. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(5):779-786.

Choosing wisely (escolhendo sabiamente) da SBM/PI

1. NÃO SOLICITAR DE ROTINA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE MAMAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA INVASOR

- os dados existentes não suportam esta conduta. A ressonância esta associada à maior taxa de mastectomia e não impacta na sobrevida.

2. NÃO ESVAZIAR A AXILA EM PACIENTE COM ATÉ 2 LINFONODOS COMPROMETIDOS NO TRATAMENTO CONSERVADOR DO CÂNCER DE MAMA QUE IRÃO RECEBER RADIO E QUIMIOTERAPIA

- o esvaziamento axilar neste cenário não aumenta sobrevida e esta associada a mais complicações no braço (linfedema,parestesias)

3. NÃO REOPERAR PACIENTES COM CARCINOMA INVASIVO QUE APRESENTEM TUMOR NA TINTA APÓS TRATAMENTO CONSERVADOR (MARGEM LIVRE IDENPENDENTE DO TAMANHO DA MARGEM)

4. NÃO SOLICITAR DE ROTINA US DE ABDOME, RADIOGRAFIA DE TÓRAX,TOMOGRÁFIAS, CINTILOGRAFIAS OU PET-CT EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM ESTÁDIO I e II,SE ASSINTOMÁTICOS.

- os exames devem ser solicitados de acordo com sinais ou sintomas específicos, ou se TGO, TGP e Fosfatase alcalina alterados

5. NÃO SOLICITAR DE ROTINA EXAMES NO SEGUIMENTO DE PACIENTES TRATADAS COM CÂNCER DE MAMA COM INTENÇÃO CURATIVA QUE ESTEJAM ASSINTOMÁTICAS(ULTRASONOGRAFIA TRANSVAGINAL,US ABDOME, RADIOGRAFIA DE TÓRAX, CINTILOGRAFIA,PET CT, MARCADORES TUMORAIS). REALIZAR SOMENTE MAMOGRAFIA ANUAL, SENDO A PRIMEIRA SEIS MESES APÓS TRATAMENTO CONSERVADOR

- não existem dados que mostrem que o diagnóstico precoce da metástase por exames de imagem/laboratório aumente a sobrevida, além de piorar a qualidade de vida pela realização de exames freqüentes e intervenções desnecessárias como biópsias e cirurgias

6. PACIENTE EM USO DE TAMOXIFENO NÃO DEVE REALIZAR US TRANSVAGINAL DE ROTINA, SE ASSINTOMÁTICAS

- realizar US Transvaginal de rotina em usuárias de tamoxifeno leva ao aumento de biópsias endometriais e histeroscopias sem impactar na sobrevida e piorando a qualidade de vida das pacientes.

7. NÃO SOLICITAR ASSINATURA GENÉTICA DE ROTINA PARA TODAS AS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

- assinatura genética deve ser solicitada quando o benefício da quimioterapia não é claro.

8. NÃO REALIZAR DE ROTINA MASTECTOMIA BILATERAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA UNILATERAL

- não há evidência que esta intervenção diminua a mortalidade

9. NÃO REALIZAR DE ROTINA MAMOGRAFIA EM PACIENTES COM MENOS DE 40 ANOS COM EXAME FÍSICO NORMAL E SEM HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA

10. NÃO REALIZAR DE ROTINA ULTRASSONOGRRAFIA DAS MAMAS EM PACIENTES ASSINTOMÁTICAS COM MENOS DE 40 ANOS

11. NÃO REALIZAR MASTECTOMIA PROFILÁTICA BILATERAL EM PACIENTES QUE NÃO FORAM TESTADAS PARA MUTAÇÕES GENÉTICAS

12. NÃO REALIZAR MASTECTOMIA PROFILÁTICA BILATERAL EM PACIENTES COM TESTES GENÉTICOS NEGATIVOS PARA MUTAÇÕES DELETÉRIAS DE ALTO RISCO



Precisão, conforto
e segurança em
Medicina Diagnóstica.

Exames

- Tomografia Computadorizada;
- Ressonância Magnética;
- Endoscopia e Colonoscopia;
- Raio-X Digital;
- Mamografia;
- Ultrassonografias;
- Densitometria Óssea;

 **86 3085.4088**

Rua Sen. Cândido Ferraz, 2515,
Bairro Jôquei, Teresina-PI.

*Pronta para
ajudar você*

**Tratamento oncológico
moderno é na Oncocenter**
Radioterapia e Quimioterapia



ONCOCENTER

CENTRO AVANÇADO DE RADIONCOLOGIA

86.2106-8700/3304-1353

Rua Anfrísio Lobão, 853 - Cep: 64.049-280

Jôquei Clube - Teresina - PI

www.oncocenterpiaui.com.br

UMA SOLUÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA É O ONCOCENTER

86.2106



Dedicação integral a você!



oncobem
oncologia clínica

Av Leonidas Melo, 370 Picarra
HTI Piçarra - Teresina - Piauí
(86) 3222-5048

 oncobem  clinica_oncobem

Prof. Dr. Sabas Carlos Vieira

Oncologista/ Mastologista

**Rua Félix Pacheco 2159, sala 305 •
Edifício Shecap / Teresina- Piauí
(86) 3226-1555/ 9 8845-0901/ 9 9981-1804
doutorsabas.com.br
sabas.vieira@uol.com.br**