



SBMMG PROMOVE CURSO DIGITAL DE ENDOCRINOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA EM BH



PROFILAXIA MEDICAMENTOSA
PÁGINAS 4 E 5

PESQUISAS SOBRE OS DIVERSOS
TIPOS DE HORMONIOTERAPIA E
TRATAMENTOS MAIS INDICADOS
PÁGINAS 8 A 11

DESFECHOS ONCOLÓGICOS
PÁGINA 12

Av. João Pinheiro, 161.
Sala 206 Centro, Belo
Horizonte, MG. 30.130-180.
Telefax: (31) 3222-6599
Telefone: (31) 3247-1637

SITE

www.mastologiamg.org.br

**DIRETORIA SBM-MG – Triênio
2020/2022**

PRESIDENTE

Annamaria Massahud
Rodrigues dos Santos

VICE-PRESIDENTE

Bárbara Pace Silva de Assis

1ª SECRETÁRIA

Renata Capanema Saliba
Franco

2º SECRETÁRIO

Cristóvão Pinheiro Barros

1º TESOUREIRO

Henrique Lima Couto

2º TESOUREIRO

Douglas de Miranda Pires

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO

Débora Balabram e
Natália Sadi Motta

**DEPARTAMENTO DE
INTERIORIZAÇÃO**

Cássio Haddad, Jackeline
Guidoux, Bertha Coelho e
Fernando Ferrer

**PRODUÇÃO EDITORIAL E
DIAGRAMAÇÃO:**

ZOOM Comunicação

Envie sua contribuição para
contato@zoomcomunicacao.com.br

O informativo da Sociedade
Brasileira de Mastologia -
Regional - MG autoriza a
reprodução de seu conteúdo,
desde que citada a fonte.
Pede-se apenas a informação
de tal uso.



**ANNAMARIA MASSAHUD
RODRIGUES DOS SANTOS**

*Presidente da Sociedade Brasileira de
Mastologia – Regional Minas Gerais*

O Mastologista atual está consciente da necessidade da educação médica continuada, dada a diversidade de pesquisas na área de saúde mamária, tanto do ponto de vista cirúrgico, como em métodos diagnósticos, tratamento e prevenção. Desta forma, o Mastologista está a par da saúde da mama, desde o diagnóstico clínico ou por imagem, da cirurgia curativa, paliativa ou reparadora, ou mesmo na prescrição de tratamento ou prevenção medicamentosa do câncer. Diariamente, aprendemos a nos tornarmos melhores profissionais.

Nossa meta, como associação de especialistas, é proporcionar ao médico informações inovadoras para um atendimento seguro, centrado no paciente, com o que há de mais atual na prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças de mama. Além disso, atuamos para divulgar informações sobre a especialidade e sobre os cuidados com a saúde mamária para o público em geral, durante todo o ano e intensificada no Outubro Rosa.

A SBM-MG se sente honrada por ter conseguido realizar eventos virtuais acessíveis a todos os associados. Em julho, houve a reunião de “Conceitos, imagenologia e cirurgia mamária em pacientes transgêneros”, moderada pela Dra. Bárbara Pace; em agosto e em outubro, aconteceram as reuniões conjuntas com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica de Minas Gerais; em setembro, o encontro relativo ao “Manejo dos efeitos adversos do tratamento sistêmico do câncer de mama”, moderado pela Dra. Renata Capanema Saliba Franco e, em novembro, conquistamos um evento de porte internacional: o “BreastMit 2020, 1º Simpósio Internacional de tratamento mínimo e imagem da mama”, em parceria com a SBM nacional, idealizado pelo Dr. Henrique Lima Couto, atual tesoureiro da diretoria da SBM-MG e presidente do departamento de imagem da SBM.

Para esse informativo, foram compiladas as palestras do curso de “Endocrinoterapia no câncer de mama”, ocorrido em agosto, que teve como parceiros a Escola Brasileira de Mastologia (EBM), através do Dr. Fábio Mansani, e o setor de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, chefiado pelo Dr. Clécio Ênio Murta de Lucena, que trabalharam em harmonia com Dr. Cristóvão Barros e Dra. Débora Balabram, da SBM-MG. Agradecemos a colaboração de todos e especialmente do Dr. Cristóvão Pinheiro Barros, secretário adjunto da SBM - MG, por liderar os residentes Jéssica Moreira Cavalcante, Mariana Carolina Vieira Pereira e Anna Carolina Pereira Jácome que elaboraram os textos dessa edição.

SUMÁRIO

Página 3

**Texto de abertura com Cristóvão e
depoimento da residente Mariana**

Páginas 4 e 5

**Profilaxia Medicamentosa do Câncer de
Mama e Hormonioterapia no Carcinoma
Ductal in Situ - Geraldo Felício da Cunha
Júnior (Oncologista Clínico)**

Páginas 6 e 7

**Introdução à Biologia Tumoral de Pacientes
com Tumores Luminais – Fabio Mansani
(Mastologista)**

Páginas 8 e 9

**Classes, Benefícios e Efeitos Colaterais
da Terapia Hormonal no Câncer de Mama
- Leticia Neuenschwander (Oncologista
Clínico)
E
Hormonioterapia Adjuvante – André Mattar
(Mastologista)**

Página 10

**HORMONIOTERAPIA PALIATIVA - WAGNER
BRANDT MOREIRA (Oncologista Clínico)**

Página 11

**HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE -
RUFFO DE FREITAS JUNIOR (Mastologista)**

Página 12

**Desfechos em Oncologia – Munir Murad
(Oncologista Clínico)**



CURSO DE ENDOCRINOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA: O QUE OS MASTOLOGISTAS DEVEM SABER

Cristóvão Pinheiro Barros – 2º Secretário da Sociedade Brasileira de Mastologia - MG

Como integrante da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional de Minas Gerais (SBMMG), atuando como segundo secretário, somos continuamente estimulados pela presidente Annamaria Massahud a participar das decisões e da elaboração de cursos com autonomia para definição dos temas e palestrantes.

A endocrinoterapia em mastologia sempre foi um tema que me interessou e com anuência da presidente organizei um curso para os jovens mastologistas terem acesso a conhecimento para subsidiá-los na prescrição da hormonioterapia ou, pelo menos, qualificá-los para participar de reuniões interdisciplinares. A organização do curso teve a participação dos especialistas Clécio Lucena (professor de ginecologia da UFMG e ex-presidente da SBMMG) e Débora Balabram (também membro da diretoria atual e professora de cirurgia da UFMG).

A equipe definiu os temas e a seleção dos palestrantes foi um pouco mais difícil, devido a quantidade e qualificação dos oncologistas e mastologistas em Minas e no Brasil. Após duas reuniões, definimos a grade de temas e indicamos os palestrantes, que foram aprovados pela presidente Annamaria que, por sua vez, fez contato com a Escola Brasileira de Mastologia e Clécio Lucena fez contato com o Centro de Extensão da UFMG para apoio institucional e técnico na viabilização do evento.

O curso virtual ocorreu no dia 12 de setembro com uma carga horária de cinco horas, contando com uma audiência significativa, mesmo com a concorrência importante de outro curso no mesmo horário.

A presidente solicitou um resumo do curso como conteúdo para essa edição do informativo da SBMMG com distribuição para os médicos associados que não tiveram a oportunidade de participar. A produção do conteúdo contou com a participação das residentes do 2º ano de mastologia da Santa Casa Jéssica Moreira, do IPSEMG Mariana Carolina Vieira e do Hospital Felício Rocho Ana Carolina Pereira.

CURSO PROPORCIONA APROFUNDAMENTO EM CONHECIMENTO

Mariana Carolina Vieira Pereira - Residente de Mastologia no Hospital IPSEMG

A Sociedade Brasileira de Mastologia Regional Minas Gerais, em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), promoveu o Curso de Endocrinoterapia no Câncer de Mama: O que Mastologistas devem saber, no dia 12 de setembro. O evento foi digital e focado na qualificação médica sobre as tendências e novidades em profilaxia medicamentosa, hormonioterapia e desfechos oncológicos para os mais diferentes e complexos tipos de casos.

O câncer de mama é uma doença bastante heterogênea e o trabalho em conjunto de Oncologistas e Mastologistas é de extrema importância para a adequada condução dos pacientes com excelência e qualidade pelas duas especialidades que tanto se complementam.

O curso proporcionou aos residentes e futuros mastologistas um importante aprofundamento em conhecimento sobre a doença receptor hormonal positivo e os diversos tratamentos, buscando o aumento na sobrevida livre de doença e sobrevida global com a essencial promoção na melhora da qualidade de vida das portadoras do câncer de mama.



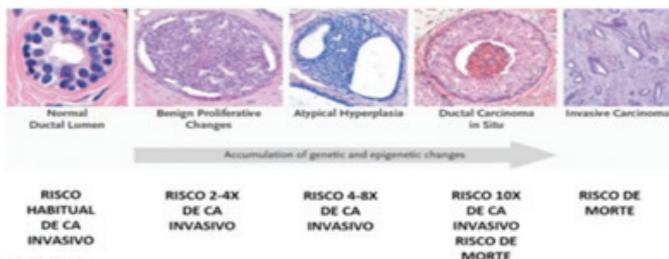
PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DO CÂNCER DE MAMA E HORMONIOTERAPIA NO CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Geraldo Felício da Cunha Júnior - Oncologista Clínico

PREVENÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA

• Uma boa parte dos cânceres de mama vem de uma evolução do tecido normal, passando por alterações proliferativas benignas, para hiperplasias ductais ou lobulares atípicas, carcinoma ductal in situ e para o carcinoma invasivo da mama.

Racional: cancer continuum



• Devido a essas alterações e o aumento do risco de letalidade, deve-se pensar em quimioprevenção para o câncer invasivo.

• A hormonioterapia adjuvante reduz o risco de câncer de mama contralateral em carcinoma invasivo.

ESTUDO	REDUÇÃO RELATIVA (CA CONTRALATERAL)	REDUÇÃO ABSOLUTA (CA CONTRALATERAL)
METANÁLISE OXFORD, 2011 (N= 10.645) F/U= 13 anos	38% (RE +) 6% (RE -)	9,8% -> 6,5 % Aos 15 anos
KAYSER PERMANENTE, 2016 (N= 7.541) F/U= 10 anos	66% (RE +)	4,6% -> 1,9 % Aos 10 anos

Lancet, 2011
JAMA Oncology, 2016

CARCINOMA DUCTAL IN SITU:

- 20-25% dos cânceres detectados pelo screening.
- Recidivas tendem a ser no mesmo quadrante e 50% delas são carcinomas invasivos.
- Em 10 anos após a excisão, 14-60% têm diagnóstico de carcinoma invasivo ipsilateral ou contralateral.

O CARCINOMA DUCTAL IN SITU TEM UM CURSO BENIGNO?

- Trabalho do Reino Unido, publicado recentemente, com 35.000 mulheres com follow up de 20 anos.
- Existe uma incidência cumulativa de excesso de morte por câncer de mama em pacientes diagnosticados com CDIS. Isso se manifesta, principalmente, nos anos subsequentes ao décimo ano.
- No geral, o risco relativo de morte por câncer de mama é de 1,7 em relação à população geral, para uma paciente que teve CDIS.
- De 0 a 4 anos não tem aumento de risco de câncer de mama. Mas, a partir do 5º ano do diagnóstico de CDIS existe quase o dobro de chance daquela paciente ter falecido de câncer de mama e 3 vezes mais risco de 10-15 anos, após o diagnóstico de CDIS.
- Em 20 anos após o diagnóstico de CDIS, o risco acumulado de morte por Ca era de 3,8% (3,2-4,5%), comparado com 1,6% observado na população em geral.
- Isto nos leva a pensar que realizar alguma intervenção para as pacientes que tiveram CDIS, principalmente, aquelas que viverão muito pode reduzir mortalidade câncer específico no futuro.

PAPEL DO TAMOXIFENO NO CDIS:

2 maiores estudos avaliando o papel do Tamoxifeno no CDIS:

NSABP B24:

>> É o principal deles. Randomizou pacientes submetidos à cirurgia conservadora + radioterapia com Tamoxifeno ou placebo. Mostrou que no geral o Tamoxifeno reduz o risco

em 37% de carcinoma invasor.

>> Se analisar somente as pacientes que tinham CDIS com receptor positivo, houve uma redução de 51%.

Estudo UK/ANZ/CDIS TRIAL:

>> Demonstrou que o Tamoxifeno reduz 29% o risco de câncer de mama com p significativo.

Análise combinada do NSABP B17 + NSABP B 24:

>> Randomizou pacientes para a cirurgia conservadora isolada ou cirurgia + radioterapia.

>> Redução de 30% no risco de câncer invasivo com a cirurgia conservadora (NSABP B17).

>> Cirurgia + radioterapia reduz para 15% (NSABP B17 e B24).

>> Cirurgia + radioterapia + Tamoxifeno reduz para 10% (NSABP B24).

TAM 01 – Tamoxifeno 5 mg /3 anos:

>> Estudo italiano apresentado em Sant Antônio em 2018 e publicado em 2019;

>> 500 pacientes avaliando CDIS, hiperplasia ductal atípica e Carcinoma lobular in situ.

>> 70% eram CDIS com receptor positivo.

>> Metade das pacientes estava na pré menopausa.

>> Demonstra um HR de 0,48 muito parecido com o HR de 0,49 do NSABP B24.

>> Pode ser considerada uma alternativa para as pacientes na pré menopausa que não toleram 20 mg de Tamoxifeno.

>> N muito pequeno comparando com outros estudos.

>> Não teve grupo controle que usou Tamoxifeno de 20 mg.

>> Subdivide em 2 categorias: quimioprevenção (ADH E LCIS) e tratamento adjuvante (CDIS).

>> Apesar disso, teve numericamente o mesmo benefício para CDIS que o NSABP P1 e a metanálise dos estudos de Tamoxifeno.

O QUE É MELHOR PARA CDIS: TAMOXIFENO OU ANASTROZOL NA PÓS MENOPAUSA?

São 2 estudos:

NSABP B35:

>> Discretamente positivo, HR:0,73, redução de 27% de recidiva favorecendo o uso do Anastrozol na pós menopausa em relação ao Tamoxifeno. Porém com intervalo de confiança muito próximo do 1.

IBIS II CDIS:

>> Estudo essencialmente negativo. Se o Anastrozol acrescenta ao Tamoxifeno é muito pouco, além do Anastrozol ser mais caro.

CONCLUSÕES DO TRATAMENTO ADJUVANTE DO CDIS:

- >> Não é uma patologia tão inofensiva.
- >> Fortemente recomendado o tratamento adjuvante.
- >> Avaliar expectativa de vida – NET EFFECT- 20 anos.
- >> Não tem estudos prospectivos mostrando melhora da sobrevida.
- >> Avaliar riscos individuais de efeitos adversos.
- >> Pré menopausa: Tamoxifeno 20mg/dia.
- >> Tamoxifeno 5 mg/dia parece ser opção (para as pacientes que não toleram Tamoxifeno 20mg).
- >> Pós Menopausa: Anastrozol igual ou discretamente superior ao Tamoxifeno.

ESTRATÉGIAS MEDICAMENTOSAS DE REDUÇÃO DE RISCO (QUIMIOPROFILAXIA OU QUIMIOPREVENÇÃO):

- Alterações proliferativas benignas.
- Hiperplasias ductais atípicas.
- Não há desfecho em Sobrevida: Vamos tratar mais pacientes para obter menos benefícios.

CASO CLÍNICO:

- Valdirene, 38 anos, procura oncologista para avaliação de quimioprevenção, devido a possibilidade de desenvolvimento de câncer de mama. Sua mãe teve câncer de mama estágio IV aos 47 anos e foi há óbito em 2018, devido a carcinomatose meníngea aos 54 anos.

- G3P3A0, menarca aos 13 anos. Primeira gravidez aos 17 anos. Amamentou cada filho em média por 10 meses. Salpingectomizada. Sem comorbidades.
- Desde 2018, acompanha nódulo sólido de 15x12 mm em mama direita- BIRADS 3.
- 1/10/2018- Core Biopsy- AFBM.
- 6/08/2020- Core Biopsy- fibroadenoma.
- > Realizar quimioprevenção nesse caso?

FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO:

- >> NCI: Gail Modificado.
- >> Mayo Clinic.
- >> IBIS: Modelo de Tyrer-Cuzick.
- >> Existem 18 modelos na literatura, mas nenhum validado para a população brasileira.
- >> Acurácia desses modelos para a população brasileira é em torno de 50- 60%.

MODELO DO NCI:

- >> Pacientes com mutações do BRCA 1 ou 2 não podem ser avaliadas corretamente por esse modelo por subestimar as mutações.
- >> Pacientes com histórico de CA de mama invasivo ou in situ não entra nesse modelo.
- >> Limitação do modelo: só considera histórico familiar positiva em pacientes de 1º grau.
- >> Avalia o risco em 5 anos de desenvolver CA de mama.
- >> São modelos que avaliam pacientes americanas e inglesas.
- >> De acordo com NCI, em 5 anos, a paciente Valdirene teria um risco de 2,2 % de desenvolver câncer de mama.
- >> Risco 4 vezes maior que uma mulher na mesma idade de risco habitual.
- >> Ao longo da vida, teria quase 1/3 de chance de desenvolver câncer em relação a uma paciente americana sem fator de risco.
- >> Se essa mesma paciente tivesse uma biópsia com hiperplasia atípica (HA), o risco de desenvolver câncer de mama quase dobraria, passando para 4,3% em 5 anos.

MODELO DE GAIL:

- >> Desenvolvido em 1989, foi publicado baseado nos dados do Breast Cancer Detection Demonstration Project com 280.000 mulheres.
- >> Idade de 35-74 anos.
- >> Mostrou que aos 61 anos, o risco médio de uma americana desenvolver Ca de mama nos próximos 5 anos de 1,66%.
- >> Em 1992, o NSABP P1 lançou um estudo de quimioprevenção com base nesse modelo.

NSABP P1:

- >> Randomizou 13 mil pacientes para Tamoxifeno versus placebo.
- >> 15% dos pacientes tinham LCIS ou HLA.
- >> 40% dos pacientes na pré menopausa.
- >> Um dos critérios de inclusão era pacientes com mais de 60 anos independente do risco aumentado para Ca de mama.
- >> Redução do risco relativo de 49% de Ca invasivo.
- >> Se HÁ redução de 86%.
- >> Se LCIS redução de 59%.
- >> Em números absolutos: houve uma redução do câncer invasivo de 42,5/1000 para 24,8/1000.
- >> Aumento de 3,5 vezes a chance de câncer de endométrio em 10-15 anos.
- >> Aumento de tromboembolismo venoso de 0,6% em 10 anos.
- >> Aumento da toxicidade foi em mulheres > 55 anos.
- >> NNT:55 (10 anos). Tratar 55 mulheres com Tamoxifeno por 5 anos para reduzir 1 câncer de mama invasivo.

IBIS: Modelo de Tyrer-Cuzick:

- >> Modelo Inglês.
- >> Leva em consideração idade, peso e altura.
- >> Leva em consideração a idade da primeira menstruação.
- >> Se teve filhos ou não. Idade do primeiro parto.
- >> Teve ou não menopausa. Usou TRH ou não.
- >> Se tem BRCA conhecido.
- >> Teve Ca de ovário.
- >> Tipo de lesão da biópsia.
- >> História familiar em parente de primeiro grau. A idade do diagnóstico e a idade que faleceu.
- >> Se tem descendência judia.
- >> Calcula um risco em 10 anos.
- >> A Valdirene, nesse modelo, teria um risco em 10 anos

de 4,3%.

- >> Risco ao longo da vida de 30,1%.

INICIAR OU NÃO QUIMIOPROFILAXIA PARA A VALDIRENE?

- O uso de Tamoxifeno por 5 anos é a única estratégia medicamentosa na pré menopausa.
- Reduzirá pela metade seu risco de ter câncer de mama nos próximos 10 a 15 anos.
- Isso significa reduzir em 1,1% em 5 anos.
- Efeito da prevenção se manterá pelo menos mais 8-10 anos.
- Em cada 54 mulheres tratadas, somente uma se beneficiará.
- Pode causar câncer de útero e efeitos tromboembólicos.
- > A maior parte das pacientes, mesmo cientes de seu risco, opta por não tomar medicamentos, porque focam nos efeitos adversos.
- > Estima-se que somente 4-16% das pacientes de alto risco usam drogas redutoras de risco.

OUTRAS OPÇÕES DE DROGAS:

Somente na pós menopausa:

NSABP P2- STAR: Raloxifeno (SERM):

- >> Não aumenta o risco de Ca endometrial.
- >> Aumenta pouco o risco de eventos tromboembólicos.
- >> Menos cataratas.
- >> Em termo de Ca invasivo previne igual o Tamoxifeno.
- >> Em relação a Ca não invasivo é um pouco inferior.
- >> Mais caro que o Tamoxifeno.

IBIS II: Anastrozol:

- >> Reduz para a metade o risco de Ca invasivo de 0- 4 anos.
- >> Reduz mais 1/3 de 5-10 anos após a suspensão.
- >> Neste estudo tinha um percentual de 6% de pacientes com hiperplasia atípica e 2,6% com CLIS.
- >> NNT:29 (10 anos). Envolveu pacientes com risco 4 vezes maior que a população habitual.

NCIC MAP 3: Exemestane:

- >> Estudo canadense.
- >> 8% das pacientes com neoplasia lobular ou hiperplasia ductal atípica.
- >> Promoveu redução anual de 65% em Ca invasivo com follow up de 3 anos; não teve atualizações.

TAM 01: Tamoxifeno 5 mg/ 3 anos:

- >> 30 % das pacientes com ADH E LCIS.
- >> Avaliar o uso de baixa dose de tamoxifeno.
- >> HR geral de 0,48.
- >> **Diretrizes:**
 - USPSTF (US Preventive Services Task Force)
 - NCCN (National comprehensive Cancer Network)

US Preventive Services Task Force:

- Oferecer medicações para redução de risco.
- Pacientes maiores ou igual a 35 anos.
- Quanto maior o risco maior o benefício absoluto.
- Pelo menos 3% de risco em 5 anos, de acordo com o modelo de Gail.
- Lesões benignas à biópsia, como hiperplasia ductal ou lobular atípica e LCIS são lesões de alto risco e deve ser avaliada a quimioprevenção.
- No entanto, não endossa uma ferramenta específica de risco.
- Pré menopausa: usar Tamoxifeno 20 mg/dia.
- Pós menopausa: Raloxifeno, Anastrozol, Exemestane.

ASCO 2019:

- Risco de pelo menos 3 %, em 5 anos no modelo de Gail.
- Risco de pelo menos 5 %, em 10 anos pelo modelo IBIS.
- Maior benefício: Hiperplasia atípica, LCIS- Risco de 4-10 vezes.
- Pacientes com pelo menos 4 vezes o risco médio para a sua faixa etária (40-44 anos) ou 2 vezes (45-69 anos).

CONCLUSÕES DO TRATAMENTO PREVENTIVO HORMONAL:

- >> Definir alto risco é a chave.
- >> Especialmente hiperplasias atípicas e LCIS.
- >> Especialmente pacientes jovens que possam aferir benefícios a longo prazo.
- >> Orientar prós e contras e desfazer mitos.
- >> Treinar mastologista e ginecologistas a realizar o tratamento.
- >> Tranquilizar paciente: não é uma quimioterapia e os riscos são baixos.
- >> Tranquilizar paciente: se não se adaptar, pode suspender.
- >> Reavaliar constantemente.

INTRODUÇÃO À BIOLOGIA TUMORAL DE PACIENTES COM TUMORES LUMINAIS

Fabio Mansani (Mastologista)

Destrinchando a anatomia da mama, temos que a glândula mamária possui padrão arboriforme com rede de ductos e lóbulos. O epitélio mamário é constituído por duas camadas: interna - com presença de células luminais e externa - com células basais mioepiteliais. O leite é produzido pelas células luminais secretoras nos lóbulos, enquanto a contração do músculo liso das células mioepiteliais ductais e lobulares é responsável por sua liberação.

Em relação a embriogênese, as células tronco multipotentes se transformam no período pós-natal em células bipotentes, as quais por sua vez, se transformam em células tronco luminais e basais que passam a se desenvolverem no processo de amadurecimento da mama. Já, as células progenitoras alveolares multipotentes de longa duração desenvolvem as células alveolar luminal e mioepitelial, importantes na lactação.

Para explicar o desenvolvimento do carcinoma do ponto de vista celular, temos duas teorias descritas. Uma delas é "O modelo de origem celular da heterogeneidade do tumor da mama", considerando que cada padrão tumoral provém de um grupo celular propriamente dito. Os tumores luminais surgem da transformação dos progenitores diferenciados e mantêm sua diferenciação durante a progressão do tumor. Já, os tumores tipo basal surgem de progenitores anteriores ou células tronco luminais unipotentes. O outro modelo a se discutir é "O modelo de mutação genética", sendo considerado neste caso que os tumores basais e luminais podem surgir em precursores semelhantes, mas a natureza do sinal oncogênico determina o

eventual fenótipo do tumor.

Acerca da biologia molecular do câncer de mama, observa-se que os tumores triplo negativos são, principalmente, de alta proliferação e alto grau, enquanto os tumores luminais têm expressão alta de estrogênio e baixo grau. Tumores luminais B tem relação principal com mutação de PIK3CA e luminal A com mutação do receptor de estrogênio ESR1. Isso mostra que nos tumores existem vias de expressão diferentes que influenciam no ponto de vista para análise das melhores terapias.

Há mais de 40 anos foi reconhecida a importância dos receptores do hormônio esteróide para a biologia do câncer de mama. Essa descoberta deu origem ao conceito de receptor de estrogênio e, desde então, ficou claro que os cânceres de mama são dependentes de estrogênio e/ou progesterona para o crescimento, sendo esse efeito mediado por receptores de ambos, os quais podem ser superexpressos no tecido mamário maligno.

Existem duas isoformas dos receptores de estrogênio: alfa e beta. A isoforma alfa é necessária para maturação e desenvolvimento normal da glândula mamária, sendo o principal foco de bloqueio para tentar reduzir resposta tumoral na célula mamária. As células positivas para receptores de estrogênios alfa estão presentes em ductos e lóbulos, mas não em células estromais. A isoforma beta está presente nas células luminais, mioepiteliais e estromais. Essas isoformas contribuem diferentemente para carcinogênese e progressão tumoral, com alfa como oncogene e beta como supressor tumoral.

Durante o ciclo menstrual normal, o epitélio da mama não apresenta proliferação máxima durante a fase folicular (em que a secreção de

estrogênio está no pico), mas sim durante a fase lútea, quando os níveis de progesterona estão em seu pico e níveis de estrogênio começam a diminuir. Isso demonstra a participação da progesterona no processo proliferativo mamário e conseqüentemente na evolução tumoral. O conteúdo de receptor de estrogênio alfa e de progesterona nas estruturas lobulares é diretamente proporcional a taxa de proliferação celular, principalmente nos lóbulos tipo 1, em que esses receptores estão em quantidade mais intensa.

Inibir os receptores de estrogênio, particularmente o alfa, através do uso de terapias baseadas em homônios como tamoxifeno e fulvestranto é um objetivo primário da terapia endócrina.

De forma semelhante, a progesterona possui isoformas A e B, as quais se ligam a locais genômicos distintos e interagem com diferentes conjuntos e co-reguladores para modular a sinalização de estrogênio para ser pró ou antitumorigênica. O tecido mamário tem maior presença de isoforma A, cuja ação é proliferativa, enquanto a B tem ação anti-proliferativa. Sendo assim, temos que os tumores luminiais com assinatura com alto grau de receptor padrão A tem desfecho pior de sobrevida e aqueles com assinatura com alto grau de receptor padrão B tem desfecho melhor.

O carcinoma de mama apresenta alta heterogeneidade em sua conformação causada por uma evolução espacial e temporal contínua. Além da genética, a heterogeneidade pode resultar da regulação epigenética.

As pesquisas para uso clínico da identificação dos receptores hormonais iniciaram na Década de 80, mas exigiam tecido fresco, dificultando a realização do teste de maneira difusa. A partir de então, a utilização de ensaios imuno-histoquímicos com uso de bloco de parafina se tornou rotina, sendo considerada padrão-ouro. Através dessa técnica, diferentes métodos são utilizados para determinar o nível de expressão, mas os sistemas amplamente usados são o escore de Allred e o escore histoquímico (Escore H), avaliando a proporção e a intensidade da coloração, as quais são somadas para ter uma pontuação final. A técnica mais recente é a medição do RNA mensageiro do receptor de estrogênio por análise de Northern blot ou reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR), geralmente, como parte de um método de ensaio multigênico.

Os eventos oncogênicos em diferentes tipos de células mamárias levam a tipos distintos de tumores da mama. Então, muitas vezes, não importa apenas qual mutação ocorreu, mas também, em que área desenvolverá sua ação, fazendo sua diferenciação entre tumores basais e luminiais. Existem vários mecanismos que conferem resistência a terapia endócrina, como a mutação de receptores de estrogênio e a superexpressão e/ou

amplificação de receptores de fator de crescimento que colidem com as vias PI3KCA/AKT/mTOR e RAF/MEK/ERK. Porém, as vias em que se encontram o maior nível de correlação com resistência hormonal são ESR1 e PIK3CA. A mutação ESR1 ocorre em apenas 10% dos casos e são, praticamente, inexistentes nos tumores primários, sendo comumente associadas à resistência secundária adquirida à terapia com inibidores de aromatase. A frequência da mutação do PIK3CA ocorre em torno de 30-40% e apresentam alta concordância entre as amostras de tumor primário e metástase, demonstrando que essa mutação já existe primariamente no tumor. Isso sugere que se possa buscar a mutação precocemente no tecido tumoral. Outro mecanismo de resistência envolve as alterações do checkpoint do ciclo celular (cadeia das ciclinas), em que a desregulação do ciclo celular por alteração dos checkpoints pode levar a perda da resposta a endocrinoterapia. Muitos tumores aumentam a atividade dependente da ciclina-D e, assim, escapam da senescência através de vários mecanismos como a amplificação de CDK4. A amplificação da ciclina D1 é um evento comum no câncer de mama receptor de estrogênio positivo, identificado em 58% dos tumores luminiais B e 29% dos tumores luminiais A.

Por meio desse conhecimento da biologia evolutiva dos tumores, surgiram drogas capazes de bloquear os processos de resistência tumoral e de retardar o desenvolvimento do tumor, sendo a importância disso, sobretudo, quando se trata de doença metastática.

BIBLIOGRAFIA SUGERIDA:

- 1-Helguero LA, et al. Estrogen receptors alfa and beta differentially regulate proliferation and apoptosis of the normal murine mammary epithelial cell line HC11. *Oncogene*, 2005.
- 2- Leung YK, et al. Estrogen receptor beta isoforms: a Key to understanding ER-beta signaling. *PNAS*, 2006.
- 3-Singhal, et al. Progesterone receptor isoforms, agonist and antagonists differentially reprogram estrogen signaling. *Oncotarget*, 2018.
- 4-Russnes HG, et al. Breast Cancer Molecular Stratification. *The American Journal of Pathology*, 2017.
- 5-Sflomos G, et al. A preclinical model for ER alfa-positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response. *Cancer Cell*, 2016.
- 6-Gao, et al. Luminal A breast cancer and molecular assays: a review. *The Oncologist*, 2018.
- 7-Martins, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019.

CLASSES, BENEFÍCIOS E EFEITOS COLATERAIS DA TERAPIA HORMONAL NO CÂNCER DE MAMA

Leticia Neuenschwander - Oncologista Clínica

Sobre a história da hormonioterapia, em 1896, foi publicada pela primeira vez na *The Lancet* a utilização da ressecção dos ovários como terapia para pacientes com câncer de mama. Em 1900, surgiu a primeira apresentação em série de casos discutindo o papel da ooforectomia no câncer de mama e 1/3 das pacientes com carcinoma de mama responderam ao tratamento, fazendo uma alusão que o mecanismo de desenvolvimento do câncer pode ser diferente em cada paciente. A descoberta dos receptores hormonais foi relatada em 1962 com a publicação demonstrando que o estrogênio se acumulava de forma distinta em tecidos diferentes.

Os receptores de estrogênio são membros de uma superfamília de receptores hormonais nucleares, sendo localizados no citoplasma das células-alvo e operam como fatores de transcrição dependentes de um ligante (estrogênio). O estrogênio circulante liga ao receptor de estrogênio e migra para dentro do núcleo para ativar o DNA e transcrever o RNA, sintetizando proteína e ativando a proliferação celular. A descoberta desses receptores representou um grande avanço no tratamento do carcinoma de mama e através da imuno-histoquímica pode-se definir quais pacientes são capazes de responder à manipulação hormonal. Ao longo dos anos, houve grande evolução em relação às classes terapêuticas utilizadas na terapia hormonal do câncer de mama, dentre os últimos grandes avanços está o surgimento de inibidores de ciclinas, mTOR e PI3K.

Inicialmente, existem os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (SERMS): Tamoxifeno, Raloxifeno e Toremifeno com ação agonista do estrogênio em determinados tecido e antagonista em outros.

O mais utilizado é o tamoxifeno, aprovado na pré e na pós menopausa, na dose habitual de 20mg/dia, sendo utilizada também na dose de 5mg/dia na quimioprevenção. Representa um agente não esteróide que se liga competitivamente aos receptores de estrogênio, produzindo um complexo nuclear que diminui a síntese de DNA e inibe efeitos de estrogênio. Leva a um bloqueio na fase G1/G0 do ciclo celular, desencadeando um efeito citostático. Em relação a eventos adversos com seu uso, os mais comuns são rubor (33%), hipertensão (11%), edema periférico (11%); ginecológicos como a desregulação menstrual (13-25%) corrimento vaginal (12-55%) e sangramento vaginal (2-23%); endócrinos como fogachos (60%), amenorreia (16%), retenção hídrica (32%); além de esteatose hepática e efeitos oculares como catarata e retinopatia. Existe a queixa de fogachos presente em 80% dos casos tratados, causados por disfunção termoregulatória por antiestrogênios no SNC. Como opções de manejo a essa condição, existem acupuntura, administração de venlafaxina e cimicífuga racemosa. O evento adverso mais preocupante, porém pouco comum (2-3%), é o fenômeno tromboembólico (TVP/TEP), tendo como fatores de risco associados a idade avançada, tempo de exposição à droga, imobilização, fraturas e cirurgias. As pacientes que já tiveram TVP/TEP são contraindicadas ao uso de tamoxifeno. Como medidas de prevenção a esse evento, existem a atividade física, interrupção do medicamento pré-cirurgia de grande monta e cuidados com viagens longas de avião. A terapêutica consta no uso de anticoagulantes orais e suspensão do tamoxifeno.

Efeito muito importante também que deve ser relatado é o surgimento de neoplasias uterinas, tendo maior associação com tamoxifeno, dentre os SERMS. As pacientes em uso de tamoxifeno possuem risco cerca de 2,4 a 2,7 vezes maior para o desenvolvimento de câncer de endométrio em relação à população geral e, muito raramente, podem desenvolver sarcoma uterino. Todavia, a maioria dos tumores são diagnosticados em fase inicial e são bem diferenciados, passíveis de cura apenas com cirurgia. É importante salientar ainda que não há evidência para recomendação de screening de neoplasia uterina para pacientes em uso de tamoxifeno, o que na prática é observado com certa frequência. Sabe-se que devido ao tamoxifeno levar ao aumento de glândulas subendometriais, o espessamento endometrial é esperado na ausência de malignidade. Neste sentido, a paciente em uso de tamoxifeno com achado exclusivo de espessamento endometrial, sem outros sinais como sangramento uterino anormal, não possui necessidade direta de intervenção com histeroscopia e/ou biópsia. Os eventos positivos associados ao uso de tamoxifeno são a melhora do perfil lipídico e, de forma controversa, estudos abordam a proteção cardiovascular.

Sobre as interações medicamentosas, o tamoxifeno age no organismo através da metabolização em endoxifeno, processo dependente da subunidade 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). As drogas que interagem com inibidores da CYP2D6 podem reduzir a eficácia do tamoxifeno, sendo as principais a paroxetina, fluoxetina, bupropiona e terbinafina; antidepressivos tricíclicos, clorpromazina, haloperidol, amiodarona, anlodipia,

hidroxizina, nifedipina, cimetidina e duloxetine são considerados inibidores moderados; enquanto desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram, citalopram e venlafaxina são descritos como inibidores fracos.

A respeito dos inibidores da aromatase (IA), temos atualmente em uso os de terceira geração: anastrozol, letrozol e o exemestano. O anastrozol e o letrozol são inibidores competitivos não esteroidais, enquanto o exemestano é um inibidor esteroidal, todos de uso exclusivo na pós-menopausa. Como mecanismo de ação, ao inibir a aromatase, inibirão a conversão periférica de androstenediona em estrona e testosterona em estradiol. Não há efeito inibidor na biossíntese de corticoesteróides da suprarrenal. Os efeitos adversos que envolvem essas drogas afetam, comumente, o sistema músculo esquelético, com artralgia, rigidez articular, dor óssea em até 1/3 das pacientes; osteoporose com aumento de até 1-2,8% no índice de fraturas; efeitos cardiovasculares de vasodilatação (25%), edema periférico, hipertensão, angina; endocrinológicos como dislipidemia, fogachos (12-36%); ginecológicos como ressecamento vaginal, dispareunia e atrofia vaginal. Especificamente os eventos músculo-esqueléticos são os responsáveis por cerca de 20% do abandono do tratamento pelos pacientes. Como manejo à situação é indicado mudança de hábitos de vida com atividade física, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, interrupção de tratamento e reintrodução de outro inibidor da aromatase, uso de duloxetine e acupuntura.

A osteoporose é um efeito colateral comum dessa classe, porém é importante observar se há correlação da perda da densidade mineral óssea com um aumento de fraturas, assunto debatido em muitos estudos. Neste caso, é importante definir o risco de osteoporose pré-tratamento e, para isso, existem ferramentas como calculadoras para definir esse risco. Após a avaliação de risco em concomitância com análise de densitometria óssea, define-se o manejo mais adequado para suplementação de cálcio e vitamina D a todas as pacientes em uso de IA, bisfosfonados, atividade física e mudança de hábitos de vida, incluindo redução do tabagismo e do consumo de álcool e IMC adequado. Quanto às queixas ginecológicas mencionadas, está presente em cerca de 20-40% das pacientes. Atualmente, existem 3 principais maneiras de manejar a queixa, as quais envolvem laserterapia, uso de lubrificantes locais e estrogênio tópico.

Entrando em outra classificação de terapia hormonal, temos o fulvestranto, de uso exclusivo na pós-menopausa e praticamente exclusivo da doença metastática, na dose 500mg IM nos dias 1, 15 e 28, seguido por 500mg a cada 28 dias. Tal medicamento liga-se competitivamente aos receptores de estrogênio, levando a um down-regulation desses receptores e inibindo o crescimento tumoral. Como eventos adversos, existem os fogachos, elevação de transaminases, dor no local da injeção e náusea. Não possui eventos ósseos ou endometriais descritos.

Ainda tem como opção a supressão ovariana (castração química), com uso de análogos de GnRH como a goserrelina (3,6mg/28 dias) e leuprorelina (7,5 mg/28 dias). Essas drogas levam a inibição da secreção de LH pela hipófise, resultando na queda das concentrações séricas de estradiol nas mulheres. Os fogachos, disfunção sexual, hiperglicemia, osteoporose entram como eventos adversos, sintomas semelhantes ao período de menopausa.

Relativo aos inibidores da CDK4/6, utiliza-se como duplo bloqueio junto a terapia hormonal, existem, atualmente, o ribociclib, palbociclib e abemaciclib para uso exclusivo na doença metastática, seja na pré ou pós-menopausa. As cinases dependentes de ciclina (CDKs) desempenham papel essencial na regulação da progressão do ciclo celular, permitindo a transição entre diferentes fases. Sua ativação depende de moléculas que são sintetizadas e degradadas durante o ciclo celular – as ciclinas. Como reguladoras do ciclo celular, sua inibição garante que células doentes não entrem em divisão celular, evitando assim que se proliferem, quebrando um ciclo de crescimento tumoral. Essas drogas têm mudado a história natural do tratamento de câncer de mama, com ganho de sobrevida. Estão associadas a eventos adversos, como edema periférico, aumento de intervalo QT no ECG (1%-6%); cefaleia (22%); náuseas (52%), diarreia (35%); neutropenia (69-78%), anemia (17-19%); aumento de transaminases, artralgia (33%) e astenia (12%).

BIBLIOGRAFIA SUGERIDA:

- 1-Beatson. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *The Lancet*, 1896.
- 2-Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast. *BJM*, 1900.
- 3-Jesen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1962.
- 4-Dixon JM, et al. Endocrine resistance in breast cancer. *New journal of science*, 2014.
- 5-Pavlovic RT, et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer*, 2019.

HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE

André Mattar - Mastologista

Desde que foi descoberto o receptor de estrogênio e, posteriormente, o Tamoxifeno, encontrou-se a primeira droga alvo específica para o Ca de mama.

RECEPTORES HORMONAIS

- >> Estrogênio (RE) é mais fator preditivo de resposta.
- >> Progesterona (RP) é mais fator prognóstico.

TRATAMENTO ADJUVANTE

- >> Diminuir a recorrência local.
- >> Diminuir a recidiva contralateral.
- >> Diminuir a recorrência sistêmica.
- >> Buscando sempre o aumento da sobrevida global.

TERAPIA HORMONAL NO CÂNCER DE MAMA RESPOSTA E STATUS DO RECEPTOR HORMONAL

- >> A resposta ao tratamento adjuvante varia muito de acordo com o grau dos receptores, ou seja, a expressão dos receptores.
- >> Estudo de Clark de 1984 já mostrava que, mesmo em pacientes receptores hormonais negativos, já apresentava uma certa resposta a hormonioterapia.
- >> Pacientes que apresentam receptor de estrogênio e progesterona positivos tem uma resposta melhor.
- >> Metanálise publicada no New England em 1988 com 28 estudos com Tamoxifeno, comparando o uso de Tamoxifeno em 2 anos ou não se fazer nada; o que era na época adequado.
- >> Nas mulheres acima de 50 anos, o uso de Tamoxifeno diminuiu a recorrência da doença.

RISCO DE RECORRÊNCIAS TARDIAS VERSUS STATUS HORMONAL

- >> A doença receptor hormonal positiva é completamente diferente da receptor negativo.
- >> Nos receptores hormonais negativos, o pico de recorrência é em torno de 2 anos.
- >> Mulheres que usam terapia hormonal (Tamoxifeno ou inibidores de Aromatase), quando apresentam recidivas, 50 % dessas serão após os 5 anos.

TERAPIA ESTENDIDA?

- >> Metanálise publicada em 2017 mostra o risco depois de 20 anos de se parar o uso da terapia endócrina após 5 anos.
- >> As pacientes com receptores hormonais positivas e axila negativa, o risco de recidivas é bem baixo em 5 anos e vai aumentando, gradativamente, ao longo dos anos, após a suspensão do tratamento adjuvante;
- >> Pacientes com linfonodos positivos e, principalmente, aquelas com mais de 4 linfonodos; o risco em 5 anos já é um pouco mais elevado, mas na suspensão da hormonioterapia este risco aumenta muito.

PÓS MENOPAUSA:

- >> A estratégia para as pacientes na pós menopausa é usar diferentes tipos de medicamentos, seja o Tamoxifeno ou os inibidores da Aromatase ou o switch deles.
- >> Aumentar o tempo de tratamento.

A UTILIZAÇÃO EM MONOTERAPIA:

- >> Anastrozol.
- >> Tamoxifeno.
- >> Inibidor de Aromatase versus Tamoxifeno.

TERAPIA SEQUENCIAL:

- >> Switch- Utiliza Tamoxifeno e depois um inibidor de Aromatase.
- Utiliza um inibidor de Aromatase e depois o Tamoxifeno.

TERAPIA ESTENDIDA:

- >> Principalmente, estudada no MA 17 e MA 17 R.

Estudo ATAC:

- >> Estudo antigo.
- >> Mulheres na pós menopausa randomizadas para utilizar 5 anos de Tamoxifeno, 5 anos de Anastrozol ou 5 anos de Tamoxifeno + Anastrozol.
- >> Grupo de terapia combinada Anastrozol + Tamoxifeno foi suspensa.
- >> Quem usou Tamoxifeno, teve uma maior chance de recorrência e uma menor taxa de sobrevida global em comparação ao grupo que usou Anastrozol.

Estudo BIG 1-98:

- >> Iniciado em 1998 com um braço de Tamoxifeno e um de Letrozol.
- >> Em 1999, fizeram 2 braços de switch Letrozol, seguido de Tamoxifeno ou Tamoxifeno, seguido de Letrozol.
- >> Pacientes do grupo Letrozol teve melhor sobrevida livre de doença e melhor sobrevida global.
- >> Efeitos colaterais são diferentes entre os inibidores de Aromatase e Tamoxifeno.

Estudo TEAM:

- >> Tamoxifeno 5 anos versus Exemestane 5 anos.
- >> No meio desse estudo, saiu o resultado do estudo IES e eles fizeram um grupo de Switch.
- >> A sobrevida global é exatamente igual nos 2 braços; fazer switch ou fazer 5 anos de Exemestane.
- >> A chance de recorrência da doença para quem recebeu apenas Tamoxifeno foi maior.
- >> Porém, avaliando a sobrevida global após 10 anos de follow up, foi igual nos grupos.

Estudo IES:

- >> Pacientes submetidas a 2 ou 3 anos de Tamoxifeno eram, então, randomizadas para utilizar Exemestane 2-3 anos ou manter Tamoxifeno por mais 2-3 anos.
- >> Na primeira análise após 5 anos, já apresentava diferença do grupo que recebeu Exemestane em relação a sobrevida livre de doença.
- >> Na análise final de 10 anos, houve uma diferença absoluta de 4% para o grupo que recebeu Exemestane.
- >> Em relação à sobrevida global, observa na fase inicial uma diferença muito pequena entre os grupos, porém, após 10 anos, o grupo que recebeu Exemestane teve uma diferença de 2,1% em relação ao braço de Tamoxifeno.
- >> Intervalo livre de doença também teve diferença.
- >> Na análise final do IES, a sobrevida livre de doença foi de 3,8 % em 10 anos.

Estudo ITA TRIAL:

- >> Tamoxifeno por 2 a 3 anos e depois as pacientes foram divididas em 2 grupos; 1 para continuar usando Tamoxifeno e outro Anastrozol por mais 2-3 anos.
- >> O grupo que recebeu switch com inibidor de Aromatase, apresenta menor recorrência local, maior intervalo livre de eventos e maior sobrevida global.

Estudo ABCSG 8 E ARNO 95:

- >> Estudos publicados em conjunto.
- >> Tamoxifeno por 2 anos e depois randomizou em 2 grupos: Anastrozol por 3 anos ou continuar com Tamoxifeno por mais 3 anos.
- >> Grupo que recebeu Anastrozol tem melhor resposta em relação à sobrevida livre de evento e recorrência local.

Estudo MA17:

- >> Tamoxifeno por 5 anos, e após randomizou as pacientes em 2 grupos; 1 braço para Letrozol e outro para placebo por mais 5 anos.
- >> O grupo que recebeu o Letrozol na adjuvância estendida teve melhor sobrevida livre de doença.
- >> Porém em relação a sobrevida global não teve diferença entre os grupos.
- >> Para subgrupos específicos; pacientes com RE + e RP- a diferença parece não existir entre os 2 grupos em relação a sobrevida global.
- >> Porém pacientes com RE + e RP + que receberam o switch com Letrozol pode ter um pequeno ganho na sobrevida.

Estudo NSABP B-33:

- >> Avaliar o benefício de utilizar o Exemestane como terapia estendida.
- >> Pacientes que utilizaram 5 anos de Tamoxifeno e após foram randomizadas para receber Exemestane ou placebo por mais 2 anos.
- >> Intervalo livre de doença é muito parecido entre os 2 grupos. 91% no grupo do Exemestane e 89 % no grupo placebo.
- >> Intervalo livre de recorrência de 96% no grupo Exemestane e 94% no grupo placebo.

Estudo MA 17- R:

- >> Tentou estender o uso do inibidor de Aromatase por mais de 5 anos.
- >> Mulheres que já utilizaram inibidor de Aromatase ou mesmo Tamoxifeno por 5 anos para utilizar mais 5 anos de Letrozol ou Placebo.
- >> No intervalo livre de doença, quem recebeu Letrozol foi um pouco melhor, mas a sobrevida global não teve diferença nos dois grupos.
- >> Incidência cumulativa de câncer contralateral, as pacientes que receberam o Letrozol tiveram diminuição do Ca contralateral.

Estudo MA. 27:

- >> Comparação entre os inibidores de Aromatase.
- >> Anastrozol versus Exemestane por 5 anos.
- >> Apresentou o mesmo intervalo livre de doença nos dois grupos.
- >> Porém apresenta efeitos adversos diferentes.
- >> Anastrozol apresenta maior efeito colateral em relação a hipercolesterolemia e osteoporose em relação ao Exemestane.
- Meta Análise de 2019:
- >> Avaliou 8 estudos randomizados de adjuvância estendida com inibidores de Aromatase.
- >> 22% de aumento no intervalo livre de doença com o uso de inibidor de Aromatase.
- >> Porém sem impacto na sobrevida global.
- >> Maior benefício em subgrupos de pacientes linfonodos positivos.

PRÉ MENOPAUSA:

- >> Estratégias para tentar aumentar o tempo de tratamento.
- >> Bloquear os ovários.

Estudo ATLAS:

- >> Estudo multicêntrico randomizado com participação brasileira.
- >> Comparou o uso de 10 anos de Tamoxifeno versus Tamoxifeno por 5 anos.
- >> Mais de 10.000 pacientes elegíveis e cerca de 6.000 pacientes em cada braço do estudo.
- >> Depois de 5 anos e até 10 anos as curvas de sobrevida são exatamente iguais.
- >> A partir dos 10 anos, as pacientes que pararam o Tamoxifeno com 5 anos, apresentam uma incidência maior de eventos.

Estudo SOFT E TEXT:

- >> Publicado na New England, em 2018.
- >> Pacientes peri ou pré menopausa.
- >> TEXT comparou Tamoxifeno com bloqueio hormonal versus Exemestane com bloqueio hormonal por 5 anos.
- >> SOFT comparou Tamoxifeno versus Tamoxifeno + bloqueio hormonal versus Exemestane + bloqueio hormonal por 5 anos.
- >> Resultado de Tamoxifeno isolado, Tamoxifeno + supressão ovariana e Exemestane+ supressão ovariana: mostrou benefício do bloqueio ovariano em intervalo livre de doença e sobrevida.
- >> Nesses estudos, não era obrigatório as pacientes realizarem quimioterapia.
- >> Porém, as pacientes que receberam quimioterapia (acredita-se que eram pacientes de alto risco), foram melhores quando realizaram o bloqueio ovariano.
- >> O grupo que realizou Tamoxifeno + supressão ovariana versus Exemestane + supressão ovariana em intervalo livre de doença deve 4% de diferença absoluta e em recorrência a distância diferença de 2,1% em benefício para o grupo que recebeu Exemestane.
- >> A sobrevida global foi igual nos 2 grupos; Tamoxifeno + supressão ovariana ou Exemestane e supressão ovariana.

NOVAS TERAPIAS

Inibidores de Ciclina:

- 3 estudos em andamento com as 3 classes de ciclinas em andamento:
- >> PALLAS: Palbociclib => O resultado do estudo foi negativo. A proposta do estudo é associar a hormonioterapia adjuvante associado ou não a inibidores de ciclina.
- >> JPCF: Abemaciclib => O resultado do estudo foi positivo, ou seja, tem uma discordância na classe de drogas, lembrando que são exatamente iguais nos estudos metastáticos.
- >> NATALEE: Ribociclib => Está em recrutamento.

CONCLUSÕES:

- >> O inibidor de Aromatase é superior ao Tamoxifeno para as mulheres na pós menopausa.
- >> Terapia estendida aumenta o intervalo livre de doença, sem alteração na sobrevida global.
- >> 10 anos de inibidor de Aromatase não tem benefício na sobrevida global. Diminui um pouco a incidência de câncer contralateral. Tem um pequeno aumento no intervalo livre de doença. Interroga se o ideal para as pacientes de alto risco seria melhor 7 anos de inibidor de Aromatase.
- >> Switch é sempre uma boa opção.
- >> Tamoxifeno 10 anos é uma boa opção para pacientes na pré menopausa de alto risco.
- >> Supressão ovariana é efetiva, mas é melhor para as pacientes de alto risco, porém essas pacientes terão maiores efeitos colaterais: mais fogachos, osteoporose e piora da vida sexual.

HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Ruffo de Freitas Junior (Mastologista)

>> A possibilidade de resposta patológica completa para tumores receptor estrogênio positivo é baixa, quer seja com quimio ou endocrinoterapia. A relação entre resposta patológica e prognóstico é válida nos tumores triplo negativos ou HER2+ e não se enquadra para os luminais.

>> Desse modo, a endocrinoterapia neoadjuvante nos tumores receptor hormonal positivo tem por único objetivo a redução do tamanho tumoral, com possibilidade de cirurgia conservadora, principalmente, entre pacientes com melhor diferenciação, ou seja, baixo ki67 (luminal A) e grau histológico 1 ou 2. Vale ressaltar nesses casos o mesmo benefício de quimioterapia com menos efeitos adversos.

>> Para pacientes idosas, com diversas comorbidades e doença locorregional avançada, há excelente indicação para hormonioterapia neoadjuvante, quando se tem receptores hormonais positivos e HER2 negativo, por exemplo.

>> A opção para endocrinoterapia neoadjuvante, apesar de ser pouco utilizada, para pacientes pós menopausadas, luminal A like e tumor estágio T2 dependerá da relação mama x tumor e opção do cirurgião à cirurgia conservadora frente mastectomia up front.

>> Estudo PREDICT com mulheres com câncer de mama pós menopausa, receptor estrogênio positivo e indicação de mastectomia, não encontrou biomarcadores na predição da resposta e evidenciou que uso de letrozol neoadjuvante tem melhores taxas de conservação das mamas.

>> Metanálise de 2016 que comparou endocrinoterapia com quimioterapia, não mostrou diferença na resposta patológica completa. Em termos de conservação mamária, a endocrinoterapia neo teve mais sucesso frente a quimioterapia, além de menor toxicidade.

>> Quanto a comparação entre Tamoxifeno versus inibidores de Aromatase, esses últimos, mesmo com mais eventos adversos evidentes, é preferível ao Tamoxifeno por oferecer chance maior de conservação mamária, sem diferença em resposta patológica completa.

>> Letrozol, Anastrozol ou Exametastano? Não há diferença em termos de resposta clínica, conservação mamária ou resposta patológica completa.

>> Para avaliar a resposta à endocrinoterapia neoadjuvante a ressonância nuclear magnética de mamas possui destaque.

>> De-escalamento da cirurgia após endocrinoterapia neoadjuvante: evidências recentes indicam down staging axilar de 11% e tumoral de mama de 7%. A resposta patológica completa acontecendo mais na axila que na mama, em tumor inicial, também foi mostrada em metanálise de 2020.

>> Porém, não há nível I de evidência em segurança de biópsia de linfonodo sentinela após endocrinoterapia neoadjuvante com boa resposta à axila positiva previamente. O que há é corte prospectiva de nível II.

>> Deve haver dupla marcação e amostra de 3 linfonodos? A princípio não há necessidade, mas mais estudos se fazem precisos.

>> No cenário da pandemia por COVID-19 o cenário da hormonioterapia neoadjuvante ganha mais espaço, devido postergar cirurgia com segurança, em guide-lines norte-americanos e europeus. É semelhante em 5 anos a taxa de sobrevida global entre endocrinoterapia neoadjuvante ou cirurgia up-front.

>> Associação de inibidores de ciclinas tem sido recentemente analisadas, evidenciando queda dos índices de ki-67. PELOPS Trial evidencia chance real de letrozol associado a palbociclibe na neoadjuvância.

HORMONIOTERAPIA PALIATIVA

Wagner Brandt Moreira - Oncologista Clínico

>> Apesar do câncer de mama metastático ser patologia incurável, há benefício no uso de hormonioterapia para tumores subtipo hormonal positivo, melhorando os índices de sobrevida dos últimos anos.

>> Deve-se ter como premissas básicas da hormonioterapia: a) receptores hormonais positivos na imunohistoquímica; b) não haver crise visceral, ou seja, doença menos agressiva; c) avaliar status hormonal da paciente (pré ou pós menopausa); d) distribuição das metástases – visto que há diferença em resposta ao tratamento a depender da metastatização; e) presença de comorbidades, de modo a influenciar na sobrevida independentemente da doença vigente.

>> O score de Allred, definido principalmente em estudos de adjuvância, prevê o benefício da hormonioterapia, no sentido de quanto maior a expressividade dos receptores hormonais maior é a resposta. Sendo assim, há diferente comportamento dos tumores receptor hormonal positivo à hormonioterapia, o que deve ser levado em conta na decisão terapêutica.

>> É importante reavaliar biópsia na metástase, visto que principalmente em recidivas tardias, em que há frequentemente mudança no status dos receptores (até 26,5% se modificam).

>> **HORMONIOTERAPIA NA PRÉ-MENOPAUSA**

- Nas Décadas de 80 e 90, diversos estudos abordaram ooforectomia e Tamoxifeno e é padrão-ouro em todos que não há diferença entre eles em recidiva e tempo livre para progressão das pacientes;
- Estudos subsequentes, inclusive metanálise, compararam ablação ovariana com agonistas LHRH e Tamoxifeno, apesar do número pequeno de pacientes, houve uma melhora nas sobrevidas livre de progressão e global, quando se associou ablação ovariana ao Tamoxifeno.

>> **HORMONIOTERAPIA NA PÓS-MENOPAUSA**

- Metanálise de 2006, comparando Tamoxifeno ao inibidor de Aromatase, mostrava benefício desse último em terceira geração com relação à sobrevida global em redução de cerca de 13% na mortalidade no período mediano de observação dos estudos;
- Em seguida, estudos de fase III, comparando fulvestranto com anastrozol; na primeira linha não houve diferenças;
- Estudo de 2014, (CONFIRM Trial) comparando 500mg a 250mg de fulvestranto, evidenciou que usar uma dosagem maior aumentava a sobrevida global em cerca de 4 meses, embora o benefício seja pequeno.

>> Apesar dos avanços, é esperado que as pacientes venham a apresentar resistência à hormonioterapia, sendo os principais mecanismos: a) dependência CDK4 e CDK6, enzimas importantes na regulação do ciclo celular; b) via mTOR; c) PI3K

>> São inibidores da via superexpressa das quinases (CDK4 e CDK6) palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe.

- Estudos PALOMA2, MONALEESA2, MONALEESA3, e MONARCH3 evidenciaram que há aumento da resposta objetiva e ganho da sobrevida livre de progressão, com acréscimo de inibidor de ciclina na primeira linha;
- MONALEESA7, além disso, evidenciou aumento de sobrevida global ao uso aditivo de ribociclibe;
- Vale ressaltar também o aumento de toxicidade, principalmente neutropenia graus III e IV, apesar de poucos casos de neutropenia febril, provavelmente devido medidas de segurança que foram tomadas, sendo possível viés;
- No MONARCH3, a adição de abemaciclibe mostrou mais evidente que neutropenia os efeitos adversos de diarreia e fadiga;
- MONALEESA2 em análise de subgrupo não evidenciou benefício para metástase óssea isolada.
- Como segunda linha, os estudos PALOMA3, MONALEESA3 e MONARCH2 fizeram a comparação de inibidores das ciclinas com fulvestranto – visto que a grande maioria das pacientes já havia feito uso de inibidor de Aromatase na primeira linha; e todos mostraram aumento da resposta objetiva e sobrevida livre de progressão, e apenas o estudo que analisou abemaciclibe mostrou benefício também em sobrevida global; e neutropenia graus III e IV foram comuns em todos os estudos.

>> mTOR é quinase que controla proliferação, angiogênese e diversos outros mecanismos e como objetivo de bloquear tal via, surgiu o everolimus

- BOLERO2, em 2014, evidenciou aumento da sobrevida livre de progressão com follow up mediano de 18 meses, mas que se perde no acompanhamento a longo prazo, além de aumento de toxicidade, de modo que só é usado atualmente em casos esporádicos

>> Via PI3K, devido mutação ativada, tem testes de inativação com alpelisibe, que em estudos bastante recentes evidenciou ganho de sobrevida livre de progressão, com toxicidade tolerável (hiperglicemia). Todavia não apresenta dados para sobrevida global e não foi testado após uso de inibidores de CDK4 e CDK6

>> Em resumo:



DESFECHOS EM ONCOLOGIA

Munir Murad - Oncologista Clínico

É de suma importância que a pesquisa e a prática clínica estejam atreladas em nosso cotidiano para uma tomada de decisões mais complexas e que nos tornem cada vez mais aptos a diferenciar achados envolvendo “semelhança” dos que correspondem a real “probabilidade”.

No contexto histórico da oncologia, a crença sobre a importância da quimioterapia no tratamento do câncer foi reforçada através do artigo americano publicado na Década de 70. Dentre os anos consecutivos, surgiram demasiadas discussões acerca da correlação entre uso amplo de drogas quimioterápicas como preditor de melhor resposta terapêutica. Em 1986, a New England divulgou dados sugerindo que o progresso da quimioterapia extensiva não foi como esperado. Sendo que mais atualmente, em 2016, lançada a publicação no BJM, a qual defendeu que as raízes do superentusiasmo para uso de quimioterápicos envolvem o financiamento pelas indústrias de testes não representativos que fazem uso de desfechos substitutivos, os quais não deveriam ser utilizados para aprovar drogas.

A Medicina Baseada em Evidências foi definida por Sacket em 1996 como o “uso explícito, judicioso e consciencioso da melhor evidência atual proveniente da pesquisa clínica na abordagem de pacientes individuais”. Inicialmente, a melhor maneira de conseguirmos adequar tal definição a nossa prática seria através de perguntas básicas e clínicas. As perguntas básicas, como o próprio nome define, envolve questionamentos simples como o que é a droga, qual seu mecanismo de ação e efeito colateral. As perguntas clínicas sempre envolvem duas opções, são utilizadas para embasar decisões e para tal se pressupõe um conhecimento prévio, como por exemplo interrogar: tratar conservadoramente ou de forma invasiva uma doença. Para responder as perguntas clínicas, compara-se uma intervenção com outra para definir qual delas gera o desfecho desejado pelo pesquisador.

O desfecho substituto corresponde a um desfecho mais facilmente aferível, permitindo espelhar o efeito da intervenção sobre o desfecho clinicamente relevante. Como exemplo podemos citar a redução da pressão arterial como um substituto a redução do acidente vascular cerebral. Dessa maneira, permite-se estudar um menor número de eventos, com menor número de pacientes, possibilitando aprovar drogas de forma mais rápida. Esse tipo de desfecho é de grande importância na fase inicial da pesquisa, no entanto, tem uma maior chance de produzir resultados falsos positivos.

Além disso, devemos ter cautela quanto a falsa ideia de que com a melhora da sobrevida livre de progressão teremos uma melhora na sobrevida

global. Observa-se que no cenário atual, as drogas ainda estão sendo mais aprovadas pelos desfechos substitutos, com valorização da taxa de resposta e sobrevida livre de doença, sendo poucas aprovadas por ganho de sobrevida global, fato que gera preocupação. Adentrando a esta discussão, temos o estudo de Prasad, o qual revelou que o uso de desfechos substitutivos em oncologia é limitado e demonstrou que na doença metastática da mama, a sobrevida livre de progressão não se relacionou com sobrevida global.

Diante dos fatores mencionados que devem ser avaliados com zelo na interpretação dos estudos, ressalta-se a necessidade de se avaliar o que importa para o paciente, tirando o foco do desejo médico. Com essa finalidade, foi lançado o termo PRO- Patient Report Outcomes e representa o desfecho relatado pelo paciente. Através dessa análise é possível obter dados específicos, os quais não poderiam ser adquiridos sem a participação direta dos pacientes. A utilização do PRO em conjunto com a avaliação de sobrevida global e da qualidade de vida torna-se alternativa para o pesquisador alcançar desfechos mais adequados, orientando condutas centradas no paciente.

BIBLIOGRAFIA SUGERIDA:

- 1- Kolata G. Breast cancer : anguish, mystery and hope. The New York Time Magazine, 1988.
- 2- Leff L. MD. Mother's chance at life hinges on trial. The Washington Post, 1990.
- 3- Bailar JC, Smith EM. Progress against cancer? The New England Journal of Medicine, 1986.
- 4- Godlee F. Too Much Chemotherapy. The BJM Editor's Choice, 2016.
- 5- Bezwoda WR, Dansey LS. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized Trial. J Clin Oncol, 1995.
- 6- Mello MM, Breannan TA. The controversy over high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplant for breast cancer. Health affairs, 2001.
- 7- Antman K, Gale RP. Advanced breast cancer: high-dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. Ann Intern Med, 1988.
- 8- Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet, 2014.
- 9- Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right- the foundation of patient- centered outcomes research. N Engl J Med, 2012.
- 10- Prasad V, et al. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology. A Systematic Review of Trial- Level Meta-analyses. Health Care Reform, 2015.