

População LGBTQIAPN+

Palestrante: Maria Júlia Gregorio Calas (RJ)

Uma pauta cada vez mais urgente é falarmos sobre a população LGBTQIAPN+.

O boneco Genderbread nos ajuda a entender as principais definições a cerca do assunto. A identidade de gênero é a diferença entre cisgênero ou transgênero, a expressão de gênero divide-se em feminino, masculino ou andrógino, o sexo biológico inclui feminino, masculino ou intersexo e a orientação sexual abrange ser heterossexual, bissexual ou homossexual.

LGBTQIAPN+ o que significa cada sigla?

L (lésbicas)	Mulheres cisgênero que sentem atração sexual e/ou afetiva por pessoas do gênero feminino.
G (gays)	Homens cisgênero que sentem atração sexual e/ou afetiva por pessoas do gênero masculino.
B (bissexual)	Pessoas que sentem atração sexual e/ou afetiva por pessoas do gênero feminino e masculino.
T (transexual/transgênero)	Pessoas que assumem uma identidade oposta àquela atribuída socialmente de acordo com o órgão sexual que nasceu.
Q (queer)	Pessoas que não se identificam com o padrão binário de gênero. É uma identidade de gênero e uma orientação sexual.
I (intersexo)	Pessoas que, congenitamente, não se encaixam no binário sexo feminino e masculino em questões de características físicas.
A – Inclui 3 significados:	Agênero: identidade de gênero neutra, não sei identifica com o binarismo feminino e masculino. Grupo de pessoas não binárias (categoria mais abrangente) Assexual: pessoas que não possuem nenhuma atração sexual por outras pessoas, independente do seu gênero. Tem relações/sentimentos afetivos por outras pessoas. Andrógino: pessoa que possui características físicas, de expressão, vestimentas e estilo, tanto masculinas como femininas.
P (pansexual)	Pessoas que tem atração sexual e/ou afetiva por outras pessoas independentemente de sua identidade de gênero.
N (não binário)	É uma identidade de gênero que não se enquadra no contexto binário homem-mulher. Termo “guarda-chuva” que abrange outros gêneros.
+ (plus)	Ser humano é livre para viver a sua orientação sexual e identificação de gênero, da forma que cada um se identifica.

Percebe-se que essa população apresenta menor frequência de rastreamento, menor acesso aos serviços de saúde e por conta disso acabam desenvolvendo mais fatores de risco o que está relacionado a mais desfechos negativos e pior controle das doenças crônicas não transmissíveis, incluindo o câncer.

E quais são os principais desafios?

- Combater a discriminação nos serviços de saúde
- Combater a patologização da transexualidade
- Acolhimento adequado
- Qualificação dos profissionais de saúde
- Ausência de políticas de atenção básica
- Inexistência de rede de saúde
- Escassez de recursos (financiamento de processos transexualizador) e de políticas de promoção da equidade.

Precisamos buscar a equidade diante desse cenário.

Uma das grandes preocupações em relação a essa população é a incidência de câncer, porém não dispomos de dados no Brasil. Existem falhas nos sistemas de informação em saúde seja na não inclusão dos campos de orientação sexual e identidade de gênero seja pela subnotificação devido ao preconceito e não preenchimento adequado desses dados por parte da população.

De toda a comunidade LGBTQIAPN+, o foco maior para o mastologista é a população transgênero em razão de fazerem uso de hormônios por períodos longos e em doses altas e, também, porque alguns desejam realizar procedimentos cirúrgicos.

Transgênero caracteriza-se pela incongruência de gênero que é uma condição na qual o indivíduo se identifica, deseja viver e ser aceito como uma pessoa do gênero oposto ao designado por ocasião do nascimento.

• **TRANS MASCULINOS ou HOMEM TRANS**

o Nasce com o sexo biológico feminino, porém se identifica com o sexo masculino
o Faz uso de testosterona em altas doses e, às vezes, opta por cirurgia de remoção das mamas.

• **TRANS FEMININOS ou MULHER TRANS**

o Nasce com o sexo biológico masculino, porém se identifica com o sexo feminino
o Faz uso de estrogênio e muitos tem por desejo realizar a cirurgia de aumento das mamas (implantes de silicone)

Ao buscar na literatura o efeito do uso prolongado e em altas doses de hormônios e se isso tem associação com o maior risco de desenvolver câncer de mama faltam estudos robustos que confirmem essa associação.

E como é realizado o rastreamento mamográfico dessa população?

Não há estudos longitudinais avaliando a eficácia do rastreamento do câncer de mama na população transgênero, mas existe um posicionamento em conjunto da SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia), CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia) e SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) assim como um manual da ACR orientando em relação ao rastreamento.

O rastreamento deve levar em consideração o sexo atribuído ao nascimento, fatores de risco associado ao uso de hormônios exógenos. Portanto, as recomendações são as seguintes:

- TRANS MASCULINO

- o Sem mastectomia + risco habitual – MMG (semelhante mulher cisgênero)

- o Sem mastectomia + alto risco – MMG + RM

- o Com mastectomia – sem rastreio

- TRANS FEMININO

- o Sem hormônio ou < 5 anos TH – sem rastreio

- o Sem hormônio ou < 5 anos TH + alto risco – MMG

- o Com hormônio ou > 5 anos TH com >50 anos – MMG (semelhante mulher cisgênero)

Precisamos de mais campanhas para aumentar a inclusão dessa população. Novos e mais estudos são necessários para termos dados atualizados. E os profissionais de saúde precisam ser capacitados para acolher de forma adequada.

1. Journal of General Internal Medicine 2021; volume 36, pages 1380-89.
2. J Am Coll Radiol 2021;18:S502-S515.

Reposição de testosterona em pacientes com câncer de mama

Palestrante: Maria Celeste Osorio Wender (RS)

Na pré menopausa, os androgênios são produzidos nos ovários e nas adrenais em quantidades semelhantes. Os principais são: sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona, sendo esse o principal androgênio produzido pelo ovário. Os níveis séricos de testosterona na pré menopausa são 10% daquela encontrada em homens.

É comprovado que a testosterona tem um papel fundamental na saúde sexual feminina principalmente em relação a libido, entretanto os níveis de androgênios séricos não predizem função sexual em mulheres. Estudos observacionais com aplicação de questionários de avaliação sexual mostram mulheres com níveis elevados de testosterona e questionários com baixa satisfação sexual e vice-versa, ou seja, não há uma relação nível sérico-dependente.

A única indicação de suplementação de testosterona é o distúrbio de desejo sexual hipoativo que é a ausência ou prejuízo de interesse sexual com sofrimento e com impacto sobre seu relacionamento. Deve-se excluir transtorno psiquiátrico ou o uso de medicações como os inibidores de recaptação da serotonina que causam um prejuízo importante.

E será que o uso de testosterona possui algum outro benefício?

Revisão sistemática e metanálise^{1,2} não mostraram benefício do uso para melhora de fogachos, função cognitiva, humor, densidade mineral óssea e composição corporal como se afirmava há alguns anos.

E a Síndrome de Deficiência Androgênica Feminina existe?

Por muitos anos se afirmou que algumas mulheres sofriam com cansaço, baixa libido, fadiga, porém, em 2014, a Endocrine Society, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Society for Reproductive Medicine (ASRM), European Society of Endocrinology (ES) e International Menopause Society (IMS) afirmaram que não há diagnóstico estabelecido de Síndrome de Deficiência Androgênica Feminina visto apresentar quadro clínico específico (sintomas mal caracterizados), há falta de padronização de método de dosagem de testosterona e nem de valores ajustados para idade.

E em relação ao câncer de mama, os androgênios aumentam o risco?

Dados pré-clínicos mostram que a testosterona pode ter um efeito duplo no desenvolvimento do tumor mamário. O primeiro seria um efeito proliferativo mediado pelo RE e o segundo um efeito antiproliferativo mediado pelo receptor de androgênio.³

Os estudos ainda são polêmicos em seus resultados. Alguns mostrando que níveis elevados de androgênios têm sido associados a um risco aumentado de câncer de mama na pós-menopausa e na pré-menopausa.⁴ Outros mostram não ter relação com aumento do risco de câncer de mama. Ao avaliarmos os subtipos, alguns estudos sugerem que níveis elevados de testosterona aumentam o risco de câncer de mama positivos para receptores hormonais.⁵ Enquanto outros estão relacionados a um menor risco de câncer de mama negativo para receptores hormonais.⁶

Acredita-se, até o momento, que a adição de testosterona exógena na terapia de reposição hormonal da mulher na pós menopausa não aumente o risco de câncer de mama. No entanto, ainda há uma falta de estudos prospectivos e randomizados de qualidade sobre esse assunto.

E na mulher que possui o diagnóstico de câncer de mama?
Até o momento, nenhum estudo foi conduzido com testosterona em mulheres tratadas de câncer de mama. Em mulheres em uso de inibidores da aromatase, a testosterona vaginal tem sido explorada como alternativa ao estrogênio e com bons resultados, mas é importante enfatizar que a testosterona vaginal não tem como finalidade a melhora da satisfação sexual.⁷ Existe uma medicação em uso nos EUA e na Europa conhecida como DHEA vaginal e a sua ação vaginal está mais relacionada a via estrogênica do que a androgênica. Não existe estudos em mulheres tratadas de câncer de mama, mas naquelas sem câncer o seu uso não mostrou níveis acima da normalidade o que pode ser uma alternativa segura, mas ainda sem estudos específicos.

Portanto, para mulheres com câncer de mama, a segurança do uso de testosterona não é totalmente conhecida, e estudos adicionais são necessários para determinar o seu efeito na mama.

E não tem como falar desse assunto sem falar de implantes hormonais. A FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e a SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia) não recomendam os implantes hormonais manipulados não aprovados pela ANVISA, por escassez de dados de segurança, especialmente de longo prazo. Existe apenas um implante aprovado com finalidade contraceptiva, todos os demais são produzidos sem nenhum tipo de vigilância, em farmácia de manipulação, sem bula e sem orientação de efeitos adversos. Portanto, devemos incansavelmente informar as pacientes sobre falta de evidências com o uso de implantes hormonais manipulados!

Portanto, não há estudos conclusivos afirmando que a testosterona protege ou aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama e nem em relação a segurança da testosterona sistêmica por mulheres tratadas de câncer de mama.

1. Cochrane Database Syst Rev, 2005
2. Elraiyah T, J Clin Endocrinol Metab. 2014
3. Brettes JP, 2008
4. Key TJ et al 2015; 2013; Dorgan JF et al, 2010
5. Chlebowski RT et al. 2023
6. Farhat, 2011
7. Lemke EA, 2017

A importância da atividade física no câncer de mama

Palestrante: Fabiana Baroni Alves Makdissi (SP)

Vários são os fatores que aumentam o risco de um indivíduo desenvolver câncer entre eles: tabagismo, obesidade, consumo excessivo de álcool, alimentação não saudável, exposição a radiação solar e inatividade física. Essa última, cada vez mais, tem mostrado benefícios em relação a prevenção e ao tratamento de câncer de mama.

Há alguns anos, reforçava-se a necessidade de se permanecer apenas em repouso durante o tratamento oncológico e atualmente, as pacientes são fortemente encorajadas a se manterem ativas durante esta fase e por toda a vida.

Precisamos quebrar o ciclo vicioso de obesidade/sedentarismo/dietas industrializadas que desregulam as vias metabólicas e hormonais gerando um aumento de toxinas no organismo o que leva a um estado inflamatório crônico, agressão celular e mutações que podem acarretar no desenvolvimento do câncer.

Dentro da Jornada do câncer de mama, o exercício físico aparece muitas etapas.

Estilo de vida saudável, não fumar, não ingerir bebidas alcoólicas, manter peso corporal, alimentação saudável e a prática de atividade física regularmente é mandatório quando falamos em prevenção.

O exercício físico possui inúmeros benefícios dentre eles a diminuição do risco de desenvolver câncer e controlar o crescimento e progressão das células tumorais. Estudos comprovam que a prevenção é benéfica não só para pacientes de risco habitual como também para mulheres na pré menopausas com história familiar positiva, pois o exercício age para que as células sejam melhor controladas diminuindo a chance de se proliferarem.¹

Ao falarmos em redução de risco de câncer de mama existem medicamentos que promovem redução de 1-10%. Porém a redução de risco é maior quando comparamos essas medicações a prática de exercício físico. Ou seja, estudos envolvendo câncer de mama e câncer colorretal mostram redução de 40-60% do risco de desenvolver o câncer de mama quando se pratica exercício físico regularmente.²

Em relação ao tratamento de câncer de mama, o exercício físico ameniza os efeitos adversos das medicações, melhora a tolerância às drogas, melhora o bem estar mental, físico e social, diminui o risco cardiovascular associado à doença e ao tratamento em si. É inevitável que durante o tratamento a paciente perca condicionamento físico, mas não podemos permitir que elas não o recuperem após. E por isso é nossa obrigação estimular a prática de exercício físico regular.

E por fim, a última esfera inclui os survivorship. O exercício físico atenua a caquexia e fadiga, reduz ansiedade e sintomas depressivos, previne aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes, diminui o risco de recorrência de doença e melhora a qualidade de vida agindo, portanto, no aumento de sobrevida. Não estamos falando em sobreviver e sim, sobre viver!

Uma metanálise contendo 31 estudos de coorte concluiu que atividade física vigorosa está associada à maior redução de risco de câncer de mama quando comparada à atividade física moderada. Independente do status menopausal obteve-se benefício, mas que a redução de risco foi maior no período da pré menopausa (23%) do que na pós menopausa (12%).³

E o que não falta são estudos robustos confirmando os benefícios da prática de atividade física no contexto do câncer de mama. Inclusive, a ASCO publicou um guideline⁴ mostrando que atividade física rigorosa reduz risco de câncer de mama em pacientes na pré e pós menopausa.

Atividade física é qualquer movimento que você faça. Enquanto que exercício físico é um movimento programado e estruturado. Esse é uma intervenção terapêutica complementar no tratamento do câncer de mama, pois qualquer atividade física versus nenhuma tem uma redução de 12% no risco de câncer de mama e quanto maior for a quantidade de atividade física, menor o risco de câncer de mama.⁵

Quanto mais nos exercitamos, mais sentimos os benefícios e mais nos motivamos a continuar. Devemos estimular a prática de atividade física na esfera da prevenção, durante o tratamento e no pós tratamento como medida de redução de risco de recidiva.

E qual seria a melhor modalidade? É importante sempre individualizar caso a caso. Não adianta estimular corrida se a paciente não consegue nem caminhar 10 minutos. Fracionar a atividade de acordo com os fatores limitantes do paciente, com o tipo de tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia) e com as comorbidades prévias.

Deve-se trabalhar a reabilitação antes do exercício propriamente dito. Fracionar o tempo e não causar dor para que não haja desistência é fundamental.

Estimule a sua paciente e dê o exemplo!

Comece da onde você está! Use o que você tem! Faça o que você pode!

1. PAGAC, 2018

2. <https://www.aacr.org>

3. Oncotarget, 2016 Aug 9; 7(32): 52095-52103

4. American Society of Clinical Oncology Educational Book 39 (May 17, 2019) e22-e33.

5. GONG et al., 2016

Medicina integrativa e o câncer de mama

Palestrante: Jose Claudio Casali da Rocha (SP)

“Para sermos bons profissionais é preciso se colocar no lugar do outro sem que precisamos passar pela mesma experiência. Não precisamos sentir a dor do outro, mas podemos aprender com ela.”, diz Dr. José Claudio.

Tudo começa com o DNA que é a nossa bagagem hereditária que traz não só genes e proteínas em sua composição, mas marcas químicas que podem perpetuar por até 3 gerações como se tem demonstrado em muitos estudos epigenéticos.

As relações entre as etapas da jornada do paciente e as práticas integrativas estão cada vez mais interligadas. Uma paciente com câncer de mama cujo teste genético é negativo deve ser questionada a pensar a partir do diagnóstico para frente. Esses fatores de risco que não são genéticos e que foram responsáveis pelo aparecimento desse tumor se não forem modificados vão ser responsáveis por um outro tumor.

E nesse cenário entre em voga o eixo psico-neuro-endócrino-imune. Esse eixo fisiológico neuroquímico evidencia que tudo o que produzimos, sentimos, a maneira como pensamos e reagimos a situações de stress apresenta uma relação direta com a nossa imunidade. A ligação da hipófise com as adrenais faz com que produzamos altos níveis de cortisol inibindo a função dos linfócitos e com isso aumentando a chance de desenvolvimento de câncer. A imunidade está totalmente relacionada a carcinogênese.

O momento do diagnóstico pode ser ressignificado quando reforçamos que um teste genético positivo dá a paciente a possibilidade de um tratamento assertivo e a oportunidade de prevenção aos seus familiares. O câncer é um aprendizado e deve ser um momento de reflexão da sua vida e o início de uma mudança de comportamento.

Práticas integrativas não são práticas alternativas. São ações complementares que integram a equipe e o cuidado. Na sua maioria das vezes são práticas não medicamentosas com ações como reiki e acupuntura auxiliando no alívio de sintomas biopsicoemocionais relacionados a quimioterapia. O reiki é uma terapia energética que pode ser feito a distância. Faz bem pra quem recebe e muito mais pra quem pratica.

Aromaterapia, uso de óleos essenciais, meditação, musicoterapia, massagem, yoga são outras práticas integrativas com seus benefícios já comprovados no manejo de ansiedade, depressão e stress, por exemplo. Grandes centros internacionais já possuem as práticas integrativas implementadas ao tratamento de câncer de mama.

E não só do paciente, mas por que é tão importante cuidar do profissional de saúde que atua na oncologia? A demanda energética desses profissionais é enorme a ponto de gerar altos níveis de stress desenvolvendo patologias como a Síndrome Burnout definida como uma resposta prolongada a estressores interpessoais crônicos que se apresentam com exaustão emocional, despersonalização e redução da realização pessoal. De acordo com ISMA Brasil¹ (International Stress Management Association) 72% dos brasileiros sofrem com stress no trabalho, 32% desenvolvem burnout e 20 mil são afastados anualmente por complicações psiquiátricas e essas práticas integrativas podem auxiliar no manejo e prevenção dessa patologia em ambiente de trabalho. Como excelente exemplo temos o Hospital AC Camargo que disponibiliza a prática de tai chi chuan para os profissionais que estão chegando para o plantão.

Portanto, o papel das práticas integrativas e complementares no tratamento de pacientes com câncer está ligado ao cuidado integral, proporcionando efeitos biopsicossocioespirituais para essa população e também para os profissionais de saúde. Os benefícios já são comprovados cientificamente, porém se faz mais presente na saúde suplementar. Busquemos mudar essa realidade!

1. <https://www.ismabrasil.com.br>

Um novo olhar na Mastologia – SURVIVORSHIP

Palestrante: Ricardo Caponero (RJ)

Câncer é uma doença cada vez mais prevalente no mundo. Vai aumentar em até 36% até 2040. O câncer de mama será superado pelo câncer de colorretal, sendo essa a principal neoplasia depois de 2042.

As taxas de incidências e mortalidade ainda tendem a aumentar, mas as de prevalência serão maiores o que significa que teremos muitos sobreviventes pós câncer em nossa sociedade.

São 7.8 milhões de sobreviventes de câncer de mama no mundo. E os desafios giram em torno de melhorarmos a qualidade de vida dessas pacientes.

Cuidados na sobrevivência do câncer de mama:

- Triagem para e gerenciamento de fatores de risco CV modificáveis: HAS, diabetes, dislipidemia, obesidade, tabagismo;
- Aconselhamento a respeito do estilo de vida: dieta saudável, exercícios aeróbicos e de resistência, interrupção do tabagismo e redução do consumo de álcool;
- Cuidados com a saúde óssea: exercícios de resistência, vitamina D e cálcio, agentes antireabsortivos ósseos e densitometria óssea (DEXA scans);
- Outros aspectos: fadiga, comprometimento cognitivo, sofrimento emocional, neuropatia;
- Rastreamento para neoplasias secundárias: colorretal, colo uterino e outros, com base nos riscos individuais e testes genéticos;

E quando falamos em sobrevivência devemos falar sobre recidiva da doença. Essa é necessidade não atendida e pouco falada com as pacientes. O medo da recorrência ou progressão da doença gera impacto na qualidade de vida e no ajuste psicossocial, causando sofrimento emocional e uma ampla gama de sintomas físicos. O medo piora com o aumento dos exames periódicos de rotina e com o convívio com outras pessoas com diagnóstico e que enfretam a recidiva, pois gera na paciente uma ansiedade sem tamanho ao se comparar com as demais.

De acordo com alguns estudos¹, a frequência de transtornos mentais é 28% maior em paciente com câncer versus as que não tem câncer sendo importante a distinção e o tratamento adequado dos diversos transtornos de humor. Temos que vigiar isso no nosso dia a dia.

Os efeitos da ansiedade e depressão têm reflexo na sobrevida, aumentando em 24% as taxas de recidiva, em 30% as taxa de mortalidade por diversas causas e 29% a mortalidade específica por câncer de mama.²

O risco de suicídio é 85% maior principalmente no primeiro ano após o diagnóstico¹ podendo estar relacionado a imagem corporal não satisfatória, divórcios, perda de capacidade funcional, relações sociais prejudicadas e vida financeira ruim, situações que levam muitas pacientes ao desespero a ponto de ceifarem a própria vida.

Um outro sintoma de grande impacto na vida dessas sobreviventes é o chemobrain, que são alterações cognitivas, principalmente no processamento de informações, atenção, raciocínio e memória, que podem ocorrer durante ou após o tratamento quimioterápico. Não é tão grave quanto a demência, podendo ser recuperado parcialmente ou mesmo persistir durante anos.

Uma das grandes complicações dos tratamentos cirúrgicos mutiladores é o linfedema. As taxas de linfedema em cirurgia axilar com linfonodo sentinela sem radioterapia chega a 3% enquanto que a linfonodectomia com radioterapia chega a 60%, sendo a maior incidência de 12 a 30 meses pós tratamento. Esses 3% são atingidos quando aumentamos as taxas de diagnóstico precoce e podemos possibilitar tratamentos conservadores.³

Os sintomas da menopausa são bem conhecidos e causam perda importante da qualidade de vida. Tem-se os sintomas genito-urinários como secura vaginal, desconforto, dispareunia, urgência urinária, disúria, infecções urinárias e atrofia genital, mas também os fogachos, perda de massa óssea, palpitações, queda de cabelo, mastalgia, sintomas psicológicos e tantos outros. Quanto mais jovem a paciente, maior o impacto.

Como devemos atuar na detecção precoce de recidivas?

Se presença de sintomas, avaliar sempre. Na ausência de sintomas preconizar o exame clínico, exames de rotina para idade e ter parcimônia nos exames complementares.

Individualizar!

Lembrando que quem teve câncer de mama tem chance aumentada de uma segunda neoplasia primária, pois a radioterapia pode induzir sarcoma, a quimioterapia pode induzir leucemia mielóide crônica ou neoplasias hematológicas devido ao próprio tratamento oncológico.

Pacientes tratadas de câncer de mama possuem risco maior de desenvolver outras doenças. Essas pacientes desenvolvem mais hipertensão, diabetes, dislipidemia, doenças coronarianas e obesidade, o que aumenta o risco de mortalidade por doença cardiovascular. Portanto, a manutenção de um estilo de vida saudável é imprescindível.

Devemos buscar a todo instante a minimização de sequelas físicas:

- Restabelecimento da imagem corpórea;
- Adequação da sexualidade;
- Fisioterapia motora / drenagem linfática;
- Tratamento dos efeitos da menopausa;
- Discussão da possibilidade de gestação;]

O cuidado na "sobrevivência" é fundamental para a qualidade de vida. Devemos estimular nas pacientes a prática de atividade física regular, dieta adequada e evitar o tabagismo e alcoolismo, diminuindo assim o stress o que vai alterar o nosso microbioma que por fim, muda o microambiente tumoral. Boas práticas aumentam as taxas de sobrevivência de câncer de mama.⁴

E o grande desafio: Viver uma vida "normal" numa situação "anormal".

1. Barbara L Andersen, et al. J Clin Oncol Apr 19, 2023

2. Mol Psychiatry. 2020; 25(12): 3186-3197

3. Sarah A. McLaughlin, et al. J Clin Oncol 2020; 38 (20): 2341-50

4. Cancer Cell. 2023;41(3):374-403