

FATORES ASSOCIADOS AOS RESULTADOS INSATISFATÓRIOS NAS CIRURGIAS ONCOPLÁSTICAS

Palestrante: Dr. Idam de Oliveira.

Autora: Dra. Daniela Ávila Nesello - Membro da Juventude Rosa da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina – Triênio 2023-2025.

O palestrante inicia a aula explicando sobre como a cirurgia conservadora das mamas é um procedimento oncológicamente seguro para o tratamento do câncer de mama, e tal modalidade cirúrgica se associa a melhora nos resultados cosméticos e melhora na qualidade de vida das pacientes quando comparada com a mastectomia. Entretanto, alguns fatores relacionados ao tumor, à paciente ou à própria cirurgia, se associam a resultados cosméticos insatisfatórios que podem afetar a qualidade de vida das pacientes.

Resultados insatisfatórios são inaceitáveis nos dias de hoje, visto que com o aumento da sobrevivência das pacientes, o tratamento cirúrgico do câncer de mama vai muito além de questões puramente oncológicas. O palestrante ressalta: “como cirurgiões, precisamos retirar o impacto negativo das cirurgias.”

Com isso, nasce o conceito da cirurgia oncoplástica, que ao agregar conceitos e técnicas da cirurgia plástica ao tratamento oncológico, visa ressecção oncológicamente segura com remodelamento glandular residual, objetivando melhor resultado cosmético.

Entretanto, cirurgia oncoplástica não é sinônimo de resultado cosmético satisfatório. Essa avaliação sobre interferência do avaliador, seja essa avaliação subjetiva, através de auto relato da paciente, de painel de especialistas, de questionários de qualidade de vida ou através de escalas de GARBAY, Fituosi, Harvad, LENT/SOMA, RTOG que são amplamente utilizadas, ou também por métodos objetivos que consideram mensurações da mama. Nos métodos objetivos, destaca-se o BCCT Core, um software amplamente utilizado na literatura, que teve validação na população europeia através de painel de especialistas.

O BCCT Core faz uma análise da foto da paciente após o tratamento de câncer de mama, comparando a mama tratada versus a mama não tratada, avaliando o posicionamento do complexo areolopapilar, posicionamento do sulco inframamário, coloração da pele e com isso nos fornece um resultado que vai de excelente a pobre. O palestrante complementa: “Nós temos entre metodologia subjetiva e objetiva, uma baixa taxa de concordância entre os avaliadores. Nós sabemos que na cirurgia clássica alguns fatores influenciam nesse desfecho negativo, mas na oncoplástica, podemos ter esses desfechos?”

O palestrante realizou um estudo, prospectivo, transversal, de forma aleatória, em que foram incluídas as pacientes submetidas a cirurgia conservadora com pelo menos um ano após o término da radioterapia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Amor. No momento da avaliação, as pacientes eram fotografadas e respondiam a auto-avaliação das mamas, entre excelente, bom, razoável e ruim e as fotos foram avaliadas pelo software BCCT Core.

As pacientes foram divididas em grupos: 1) pacientes com resultados satisfatórios em que englobaram o resultado tanto da paciente quanto do software como excelente ou bom e 2) pacientes com resultados insatisfatórios das auto-avaliação e software avaliados como razoável ou ruim. Foram incluídas 300 pacientes, em que 25% realizaram cirurgia oncoplástica em longo tempo de seguimento, um grande ponto importante, que irá influenciar nos desfechos. 73% das pacientes que foram submetidas a cirurgia oncoplástica estavam satisfeitas com o resultado cosméticos de suas mamas. Entretanto, na avaliação do software, a satisfação com o resultado cosmético foi apenas 30%.

Quando foi analisada a auto-avaliação das pacientes, somente no grupo da oncoplástica na análise univariada, pacientes com idade < 40 anos, elevado IMC, maior tamanho tumor e maior peso da peça cirúrgica, apresentaram associação com o resultado negativo cosmético das mamas. Na avaliação do software na análise univariada das pacientes submetidas a cirurgia oncoplástica, foram encontradas somente lado esquerdo do tumor como um fator para o resultado insatisfatório. Na análise multivariada, com cirurgia oncoplástica como variável de controle, no software, o tempo influenciou no desfecho negativo das pacientes, a presença de linfedema, infecção do sítio cirúrgico, maior tamanho tumoral e elevado IMC influenciaram nesse desfecho negativo. No grupo da regressão logística, somente nas pacientes submetidas a oncoplástica, mais uma vez, o tamanho tumoral e tumores no lado esquerdo influenciaram de forma negativa o resultado cosmético das mamas após a cirurgia oncoplástica.

O autor conclui com esses dados que diferentes métodos de avaliação nos fornecem diferentes resultados quanto a insatisfação das mamas. Se temos uma baixa correlação entre esses métodos já mostrado na literatura e mostrado também nesse estudo, desfechos negativos também serão diferentes através de análises diferentes. Importante mencionar que pacientes jovens, com amplas ressecções e com elevado IMC tendem a apresentar um resultado cosmético insatisfatório das mamas após uma cirurgia oncoplástica.

O autor questiona: "O que nós podemos mudar na nossa prática?" Primeiro, entender que esses resultados servem para uma discussão e uma decisão compartilhada com a paciente, expor para ela todos os procedimentos e riscos inerentes a esse procedimento cirúrgico de oncoplástica e principalmente auxiliar o cirurgião no seu programa de treinamento visto o crescente número de cirurgiões que estão realizando esse tipo de cirurgia. A decisão deve ser centrada na paciente e assim deve ser dividido com ela sobre os riscos.

First interim analysis of radiotherapy data after 4.5 years of sentinel lymph node biopsy Versus no axillary surgery in early breast cancer clinically and UltraSonographically node negative: a prospective randomized controlled trial – VENUS Trial

Palestrante: Dra. Danielle Cristina Miyamoto Araújo (BRA).

Autor: Dr. Guilherme Gamba – Membro da Juventude Rosa da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina – Triênio 2023 – 2025.

O estudo VENUS é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo-cego que avalia a omissão do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama inicial com axila negativa ao exame físico e ao ultrassom. Nesta apresentação, a Dra. Danielle traz as análises parciais de 4,5 anos de seguimento, avaliando se o tratamento radioterápico tem sido uniforme nos grupos do estudo.

O desenho do estudo inclui pacientes com câncer de mama inicial T1-2 N0 M0, mulheres com mais de 18 anos, sem histórico prévio de câncer de mama. A mastectomia e a neoadjuvância são permitidas. A amostra atual é de 800 mulheres.

A radioterapia mamária desempenha um papel crucial no tratamento oncológico do câncer de mama. Segundo a Dra. Danielle, mesmo quando é realizado um planejamento para irradiação exclusiva da mama, uma pequena dose acaba atingindo a axila. Por isso, em ensaios clínicos que estudam o descalonamento da cirurgia axilar em câncer de mama inicial, é importante um controle de qualidade do protocolo de radioterapia.

De acordo com a Dra. Danielle, no estudo VENUS, o planejamento da radioterapia foi baseado nos protocolos locais de cada centro. A única recomendação foi que, no grupo que não realizasse cirurgia axilar, o status fosse considerado N0, para que não recebessem tratamento adicional além do previsto.

A autora ressalta que, nos estudos Z0011, SINODAR ONE e SENOMAC, onde foi avaliada a omissão da linfadenectomia axilar em pacientes com linfonodos sentinelas positivos, apenas o Z0011 trouxe dados da radioterapia. Nos estudos INSEMA e SOUND, que avaliaram a omissão da cirurgia axilar, apenas o INSEMA trouxe esses dados, porém de apenas 4,22% da amostra. Já o estudo VENUS conta com 41,66% dos dados, o que é um diferencial na literatura atual.

Os dados avaliados foram: planejamentos, campos, dose/fracionamento na mama e no boost, e nos três níveis axilares. Até o momento, 372 mulheres foram randomizadas e 271

(41,66%) já possuem dados sobre a radioterapia. Dessas, 249 pacientes foram submetidas ao procedimento e 22 não.

Dessas pacientes, 133 estão no grupo que realizou linfonodo sentinela e 116 não. Os grupos apresentam características homogêneas, com faixa etária predominante de 50-64 anos, a maioria na pós-menopausa e com IMC médio de 28,5 – 29,3.

O tamanho tumoral predominante foi pT1c, representando aproximadamente 50% dos casos em ambos os grupos, e o grau histológico 2 ocupou, em média, 70% das amostras. A maioria dos casos expressava receptores de estrogênio (93-95%), Ki67 < 20% (72-77%) e HER2 negativo (87-89%). O planejamento radioterápico mais utilizado foi o 3D conformacional (82-89%), com dose mediana na mama de 4240 cGy. O boost foi realizado na maioria dos casos (87-88%).

Em relação à dose de radioterapia axilar, os grupos apresentaram resultados homogêneos. Contudo, o grupo submetido ao linfonodo sentinela recebeu um pouco mais de tratamento radioterápico, pois em alguns casos havia linfonodos positivos e muitas vezes foi indicada a radioterapia de drenagens ou mesmo tratamento axilar. Porém, a autora destaca que o grupo em estudo não está recebendo mais radioterapia.

Por fim, ela conclui que, com 40% da amostra analisada, o estudo VENUS não apresentou quebra de protocolo, os grupos vêm recebendo tratamento radioterápico homogêneo, com exceção do grupo submetido ao linfonodo sentinela, e que o estudo apresenta um grande número de informações sobre a radioterapia, um ponto pouco representado em outros trabalhos.

Breast conservation therapy or mastectomy and breast reconstruction in the treatment of locally advanced and/or Multifocal/Multicentric breast cancer? Systematic review and meta-analysis

Palestrante: Dra. Aline Regina Nunes Reis – Goiás (BRA).

Autor: Dr. Fernando Vecchi Martins – Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina - Triênio 2023-2025.

Dra. Aline começa citando que a incidência do câncer de mama multifocal (MF) ou multicêntrico (MC) está na ordem de 1 a 60% do total de casos, a depender da literatura consultada, com maior prevalência em mulheres na pré menopausa.

Além disso, os tumores MF/MC tendem a ser mais agressivos e associados a menores sobrevividas, maiores recorrências locais (RL) e metástases linfonodais.

Para embasar sua introdução, a Dra. Aline comenta que os tumores MF ou MC e os localmente avançados normalmente são excluídos dos ensaios clínicos de cirurgia conservadora (CC).

No entanto, cita o trabalho prospectivo ACOZOG Z11102 com braço único, em que foi realizada CC para 270 pacientes com câncer de mama MF e MC, com seguimento médio de 66 meses, em que houve apenas 3% de RL, nenhuma recorrência regional (RR), 2,1% de metástases à distância e 4,1% de mortalidade.

Prosseguiu argumentando os benefícios conhecidos da CC diante da mastectomia (MX): menor custo, mais funcional, preserva mais sensibilidade do mamilo, melhor imagem corporal e usualmente requer menos cirurgias.

O objetivo dessa revisão sistemática com metanálise que tem a Dra. Aline como um dos autores foi avaliar a não inferioridade da CC (oncoplástica ou não) no tratamento das pacientes com câncer de mama maiores ou iguais a 5 cm e/ou MC e/ou MF, comparada à MX.

Nessa pesquisa de revisão, obedecendo aos critérios de inclusão/exclusão, foram avaliados 8 estudos, que englobaram 2151 participantes, sendo que 838 foram submetidas à CC e 1313 à MX.

Todos os trabalhos apresentaram dados de RL nas pacientes, sendo que houve 27 ocorrências de RL no grupo da CC (27/838) e 14 (14/1313) na MX, sem diferença estatística (valor de "p" não significativo).

Os casos de RR (considerada aos linfonodos axilares ou claviculares) foram relatados em 3

estudos, com incidência de 1% em ambos os grupos, sem diferença estatística.

A outra variável analisada foi a metástase, presente em 5 estudos, com incidência de 21 casos de 316 pacientes no grupo CC (21/316) e 18 ocorrências entre 229 (18/229) casos no grupo MX, de semelhante significância.

Em relação à mortalidade, foi avaliada em 3 estudos, com relato de 9 óbitos dentre 222 casos nas pacientes submetidas à CC (9/222) e 3 de 119 (3/119) nas abordadas com MX, também sem diferença estatística significativa.

Como conclusão do trabalho, a Dra. Aline finaliza sua apresentação argumentando que, diante da pesquisa realizada, não foi encontrada diferença significativa na RL, RR, metástases e mortalidade entre as duas possibilidades de tratamento (CC e MX), demonstrando que a CC não necessariamente resulta em menor controle local ou piores resultados para a sobrevida de pacientes com câncer de mama MF, MC e/ou maiores ou igual a 5 cm de tamanho, em relação à MX.

Enrichment of intestinal Bifidobacterium genus is associated with residual disease among patients with early-stage HER2+ breast cancer (BC) following neoadjuvant chemotherapy (NACT)

Palestrante: Dra. Ludmila Thommen Teles (BRA).

Autor: Dr. Guilherme Gamba – Membro da Juventude Rosa da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina – Triênio 2023 – 2025.

A Dra. Ludmila inicia sua palestra lembrando que, apesar das opções de tratamento para o câncer de mama inicial, aproximadamente 30% das pacientes diagnosticadas experimentarão recorrência da doença. Portanto, entender os fatores associados à resistência à terapia nessa população é fundamental.

As evidências atuais sugerem que o sistema imunológico desempenha um papel importante no tratamento sistêmico do câncer de mama, e a microbiota intestinal influencia as respostas imunes, podendo levar a desfechos favoráveis ou desfavoráveis no tratamento oncológico, incluindo a imunoterapia.

O objetivo do trabalho foi descrever a diversidade e composição da microbiota intestinal em pacientes com câncer de mama inicial, determinar a diversidade alfa e beta, e verificar se a composição está relacionada à resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante. Por fim, avaliar se as amostras fecais pré e pós-quimioterapia neoadjuvante sofreram alterações.

O desenho do estudo foi prospectivo de coorte, sendo elegíveis pacientes com câncer de mama inicial EC I-III que seriam submetidas a quimioterapia neoadjuvante com qualquer subtipo imunohistoquímico. As amostras fecais eram coletadas até 14 dias antes do início do tratamento, totalizando 55 amostras. Após o término, foi realizada a segunda coleta em até 14 dias antes da cirurgia, com um total de 34 pacientes. A microbiota intestinal foi avaliada através do teste 16S RNA sequencing, regiões V3-V4, pela plataforma Illumina.

Sobre a população do estudo, 70% das pacientes tinham entre 40-64 anos, 70% apresentavam sobrepeso ou obesidade, e 23% relataram uso de antibióticos nos últimos 2 meses antes do tratamento neoadjuvante. Na avaliação tumoral, 96% eram estágio II-III, 90% grau II e III, e 45% das pacientes apresentavam tumores triplo negativos.

Os resultados não apresentaram diferenças significativas na diversidade alfa e beta em relação à idade, estadiamento, grau, subtipo molecular, TILs e resposta ao tratamento.

Com relação à composição da microbiota intestinal, a família Lachnospiraceae foi a mais

abundante tanto na primeira coleta quanto na segunda. Em relação ao gênero, *Blautia* foi o mais presente. Na análise de abundância, observou-se que na primeira coleta, em tumores HER2 que não atingiram resposta patológica completa, o gênero *Bifidobacterium* estava enriquecido com significância estatística.

Por fim, o presente trabalho foi a primeira coorte brasileira a avaliar a microbiota intestinal de tumores iniciais de mama. Verificamos que a quimioterapia não alterou a microbiota intestinal nessas pacientes. No cenário de doença HER2 positiva, a presença de *Bifidobacterium* enriquecido está associada a um maior risco de doença residual. Caso esses dados sejam validados, podem ajudar a adaptar o tratamento sistêmico pré-operatório.

Efeito da suplementação de vitamina D na resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante em mulheres com câncer de mama: um ensaio clínico randomizado

Palestrante: Dr. Eduardo Carvalho Pessoa.

Autora: Dra. Rafaela Reis - Membro da Juventude Rosa da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina – Triênio 2023 – 2025.

Sabemos que a vitamina D atua nos receptores da célula mamária e que através da enzima alfa-1-hidroxilase converte o metabólito inativo da vitamina D em metabólito ativo. A vitamina D ao se ligar ao núcleo celular atua na transcrição de genes antitumorais e assim diminui proliferação celular, diminui chances de metástase, diminui angiogênese, diminui processo inflamatório local e aumenta apoptose e diferenciação celular.

Em razão de todos esses benefícios foi proposto um estudo cujo objetivo principal foi avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D nas taxas de resposta patológica completa em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante. O objetivo específico foi determinar se há um nível sérico adequado de vitamina D associado a taxa de resposta patológica completa.

Estudo clínico randomizado controlado duplo cego realizado no Centro de Avaliação de Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu em São Paulo (UNESP) no período de julho de 2019 a agosto de 2022. Pacientes com 45 anos ou mais com diagnóstico de câncer de mama e com critérios de inclusão para quimioterapia neoadjuvante foram incluídas no estudo. Já aquelas que já estavam suplementando vitamina D, história prévia de outros cânceres, doença renal crônica, doença hepática e uso de álcool ou outras drogas foram excluídas do estudo.

As 80 pacientes selecionadas foram randomizadas em dois grupos. Um grupo composto por 40 mulheres recebeu 2000Ui diárias de vitamina D e as outras 40 pacientes receberam placebo. O tratamento de quimioterapia neoadjuvante teve duração de 6 meses. Antes de iniciar a quimioterapia e após o seu término foram realizadas dosagens séricas basais de vitamina D. Resultados com valores abaixo de 20ng/ml foram considerados deficientes; acima de 30ng/ml eram suficientes e insuficientes entre 21-29ng/ml. Foi considerado resposta patológica completa a ausência de doença invasiva tanto na mama como na axila.

A análise dos resultados não mostra diferença estatística entre os grupos com relação às características clínicas das pacientes (idade, menarca, idade da primeira gestação, histó-

rico familiar, entre outros), características anatomopatológicas (tamanho, tipo histológico, grau tumoral e status linfonodal) e características imuno-histoquímicas (receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER2+ e KI67%). Em relação a análise de tratamento proposto (tipo de cirurgia ou regime de quimioterapia) também não houve diferença estatística entre os grupos. Porém, ao analisar a taxa de resposta patológica completa o grupo que suplementou vitamina D teve 55,3% (21 pacientes) e o grupo placebo teve 32,4% (12 pacientes). Com a análise das dosagens séricas basais verificou-se que houve diferença estatística naquele grupo que suplementou vitamina D reiterando que esse grupo iniciou com níveis médios de vitamina D em 19ng/ml atingindo máximas de 28ng/ml.

Em uma subanálise da taxa de resposta patológica completa em relação a características clínicas, anatomopatológicas e imunohistoquímicas verificou-se que a única variável que mostra diferença estatística entre os grupos é novamente a vitamina D em que níveis maiores a 20ng/ml foram associados a maiores taxas de resposta patológica completa.

Em conclusão, pacientes com câncer de mama que receberam suplementação de 2000Ui de vitamina D durante o tratamento de quimioterapia neoadjuvante apresentaram maior taxa de resposta patológica completa quando comparadas as pacientes do grupo placebo. Assim como, aquelas que apresentaram níveis de vitamina D superiores a 20ng/ml também apresentaram maior taxa de resposta patológica completa quando comparadas àquelas deficientes em vitamina D.

Portanto, pacientes que são submetidas ao tratamento neoadjuvante podem ter um aumento das taxas de resposta patológica completa de maneira significativa quando a elas ofertadas algo simples, porém não menos importante como a suplementação de vitamina D.

Randomized clinical trial: breast cancer screening based on physical examination performed by Community health workers

Palestrante: Dra. Danielle Cristina Netto Rodrigues.

Autor: Dr. Fernando Koenig - Membro da Juventude Rosa da Sociedade Brasileira de Mastologia – Santa Catarina – Triênio 2023 – 2025.

A palestrante inicia sua aula lembrando que o câncer de mama é um problema de saúde pública no Brasil e a adoção de políticas públicas são necessárias para controle, visando: prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos. Objetivando a detecção precoce, foi lançado o Projeto Itaberaí. Este tem como objetivo aprimorar o treinamento de agentes comunitários de saúde (ACS) no exame físico da mama e, com isto, reduzir o número de casos avançados e, por consequência, a mortalidade por câncer de mama.

Dra Danielle apresenta os resultados parciais, após um ano de coleta de dados do Projeto Itaberaí. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, fase III e multicêntrico. A randomização é realizada de acordo com a localização geográfica da unidade básica de saúde (UBS), sendo estas divididas em grupo controle, onde os ACS recebem orientações e treinamento baseados em protocolos do Ministério da Saúde (MS), e grupo intervenção, onde, além do treinamento básico do MS, os agentes comunitários realizam treinamentos periódicos em exame físico das mamas.

Os resultados são referentes à análise das informações de 3101 mulheres atendidas, sendo 52% pertencentes ao grupo controle 48% ao grupo intervenção. As características demográficas dos grupos são semelhantes. Observa-se uma média de idade de 58 anos e destaca-se: 85% das mulheres analisadas não possuem plano de saúde e 65% nunca realizaram mamografia, ou realizaram há mais de 2 anos.

Destes resultados parciais, a palestrante foca nos dados do grupo intervenção. Das 1494 mulheres analisadas, 315 tiveram alguma alteração no exame físico. Destas, 50 mulheres foram encaminhadas para análise em serviço terciário especializado, onde 33 delas foram submetidas a biópsia por agulha grossa. Neste grupo intervenção foram diagnosticados, ao todo, 8 casos de câncer de mama neste primeiro ano do estudo. A palestrante chama a atenção ao fato que 37,5% dos casos diagnosticados estavam nos estádios III e IV. Comparando com estatísticas prévias do Estado de Goiás, onde 82% dos diagnósticos eram realizados em estádios III e IV, a autora demonstra o benefício do rastreamento precoce realizado pelo programa.

Como conclusão do trabalho, a Dra. Danielle mostra que agentes comunitários bem treinados podem contribuir para melhorar o rastreamento do câncer de mama no Brasil.