

Resposta patológica completa (pCR) após quimioterapia sistêmica neoadjuvante (QT neo) para pacientes com câncer de mama em portadoras de mutação BRCA e não portadoras.

Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers

Autor principal: Myers et al

Tradução e análise: Rebeca N. Heinzen

A patogênese dos tumores de mama em pacientes com mutação patogênica nos genes BRCA1 ou BRCA2 é diferente dos tumores esporádicos. No caso da QT neo, pacientes com BRCA1m apresentam maior pCR em comparação com pacientes BRCA2m, que possuem taxas semelhantes as pacientes com tumores esporádicos. O presente estudo descreve a experiência do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (EUA) com relação as taxas de pCR após QT neo em portadores de BRCA1 versus BRCA2 em comparação com não portadores.

Métodos

Foram identificadas mulheres com câncer de mama em estágio I-III e tratadas com QT neo seguida de cirurgia entre novembro de 2013 e janeiro de 2022. As características demográficas, tumorais e de tratamento foram extraídas do prontuário eletrônico e foram compara-

das usando o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e o teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado para variáveis categóricas. A regressão logística foi usada para avaliar a associação entre a BRCA1m ou BRCA2m e a pCR. Todas as análises foram realizadas usando o R 4.2 com uma taxa de erro tipo I bilateral (α) definida em 0,05.

Resultados

1.426 pacientes foram incluídos neste estudo, 92 (6,5%) e 73 (5,1%) eram portadores de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, respectivamente. Em relação ao subtipo molecular, 73% dos BRCA1m apresentaram câncer de mama TN e 60% dos portadores de BRCA2m apresentaram câncer de mama hormonal positivo (RH). Tumores associados ao BRCA1m eram com maior frequência pouco diferenciados em comparação com os tumores associados ao BRCA2m e aos cânceres esporádicos ($p=0,001$). Além disso, os portadores de BRCA1m tinham maior probabilidade de receber carboplatina ($p < 0,001$).

Resposta à QT neo na coorte geral: A pCR ocorreu em 42% dos portadores de BRCA1m, 21% dos portadores de BRCA2m e 26% dos não portadores ($p=0,001$). Entre os pacientes com linfonodos clinicamente positivos (cN+), a pCR nodal foi mais frequente em portadores de BRCA1m (65%) em comparação com portadores de BRCA2m (46%) e não portadores (43%). Após ajuste para diferenciação e subtipo, BRCA1m permaneceu independentemente associado à pCR ($p = 0,003$).

Resposta à QT neo na doença TN: 46% das pacientes BRCA1m tiveram pCR em comparação com 41% das portadoras BRCA2m e 29% das pacientes sem mutação. A idade mais jovem, o status BRCA e a ausência de invasão linfovascular (ILV) foram associados à pCR geral na análise univariada. A pCR nodal ocorreu em 76% das BRCA1m, 85% das BRCA2, e 46% das não portadoras.

Resposta à QT neo na doença RH+: A pCR geral ocorreu em 38% das BRCA1m, 5% das BRCA2m e 7% das não portadoras. Entre as pacientes com doença HR+/HER2-negativa, o status BRCA1m ($p < 0,001$), doença mal diferenciada ($p < 0,001$), histologia ductal ($p=0,012$), doença RH-negativa ($p < 0,001$), uso de carboplatina ($p = 0,007$) e ausência de ILV ($p < 0,001$) foram associados à pCR na análise univariada. Na análise multivariada, o status BRCA1m permaneceu significativamente associado à pCR. A pCR nodal ocorreu em 42% das BRCA1m, 33% das BRCA2m e 20% das não portadoras. O status BRCA ($p = 0,040$), doença indiferenciada ($< 0,001$), histologia ductal ($p=0,022$), administração de carboplatina ($p = 0,006$) e a ausência de ILV ($p < 0,001$) foram associados à pCR nodal na análise univariada.

Discussão:

A pCR geral e nodal ocorreu com mais frequência em BRCA1m em comparação com BRCA2m e não portadoras. Quando estratificadas pelo subtipo receptor, observamos taxas mais altas de pCR nodal entre as portadoras de BRCA1 e BRCA2 em comparação com as não portadoras dentro inclusive nos tumores RH.

Pontos fortes do estudo:

1. Analisou uma das maiores coortes de pacientes com BRCA1/2m, o que fornece uma base robusta para as conclusões sobre a pCR.
2. Estratificou os resultados por subtipos moleculares de câncer de mama.
3. Utiliza dados de pacientes tratadas em um grande centro de câncer, refletindo a prática clínica real e aumentando a relevância dos achados para a aplicação clínica.
4. A inclusão de uma análise multivariada ajuda a controlar os fatores de confusão e a identificar associações independentes entre o status BRCA e a pCR.
5. Os autores são referência na área de câncer de mama e genética (Monica Morrow e Mark Robson)

Pontos fracos do estudo:

1. O tamanho da amostra para alguns subgrupos específicos, como pacientes com HER2+ e mutações BRCA1/2, é pequeno.
2. A natureza retrospectiva, traz vieses de seleção e de registro de dados.
3. O estudo não pôde examinar a associação entre pCR e sobrevida devido ao curto período de seguimento.
4. O estudo foi conduzido em um único centro, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras populações ou instituições com diferentes práticas clínicas.
5. Houve variação nos regimes de QT neo utilizados, especialmente em relação ao uso de carboplatina, o que pode ter influenciado os resultados e torna mais difícil comparar diretamente os efeitos dos diferentes tratamentos.

Ref.: Myers SP et al. Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers. *npj Breast Cancer*. 2024;10(63):1-7. doi: 10.1038/s41523-024-00674-y.

**Dra. Rebeca Heinzen**

1ª secretária da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional Santa Catarina (triênio 2023-2025)