

# 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 ( $\alpha$ ) 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)