

Active Monitoring With or Without Endocrine Therapy for Low-Risk Ductal Carcinoma In Situ: The COMET Trial

Monitoramento Ativo com ou sem Terapia Endócrina para CDIS de Baixo Risco: Estudo COMET

E. Shelley Hwang, MD, MPH, et al.
JAMA. Publicado online em 12 de dezembro de 2024.
doi:10.1001/jama.2024.26698

Com o aumento da realização de mamografias, observou-se um crescimento na detecção do carcinoma ductal in situ (CDIS), com cerca de 50.000 novos casos diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. Tradicionalmente, o tratamento padrão do CDIS envolve cirurgia, frequentemente associada à radioterapia e/ou terapia endócrina. No entanto, considerando que muitos desses casos não evoluem para carcinoma invasivo, cresce o interesse por estratégias de descalonamento terapêutico, que visam minimizar intervenções desnecessárias sem comprometer os desfechos oncológicos.

Nesse contexto, foi desenvolvido o COMET Trial (Comparing an Operation to Monitoring, With or Without Endocrine Therapy for Low-Risk DCIS), um estudo prospectivo, randomizado, de não inferioridade, conduzido entre 2017 e 2023 em 100 centros nos Estados Unidos e que avaliou o monitoramento ativo como alternativa ao tratamento padrão em mulheres com CDIS de baixo risco.

PRIMARY OUTCOME

O desfecho primário foi a taxa cumulativa, em 2 anos, de diagnóstico de carcinoma invasivo ipsilateral, incluindo todos os casos identificados após a randomização.

Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, taxas de mastectomia, radioterapia e quimioterapia em dois anos, além de desfechos psicossociais e de qualidade de vida auto relatados pelas pacientes.

No estudo foram incluídas 995 mulheres com idade ≥ 40 anos e diagnóstico recente de CDIS de baixo grau (Grau 1 ou 2), com receptores hormonais positivos e sem evidência de doença invasora.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos:

- **Monitoramento ativo:** seguimento clínico e mamográfico a cada 6 meses.
- **Cuidado conforme diretrizes:** cirurgia (conservadora ou mastectomia) com radioterapia adjuvante, se recomendado.

A escolha pela terapia endócrina foi opcional em ambos os grupos.

Na análise por intenção de tratar, foram avaliadas 957 participantes. A idade média foi de 63 anos, e a maioria das pacientes apresentava CDIS grau 2 (73,7%).

O desfecho primário analisado foi a taxa cumulativa, em 2 anos, de diagnóstico de carcinoma invasivo ipsilateral. Essa taxa foi de 4,2% no grupo de monitoramento ativo e de 5,9% no grupo que recebeu o tratamento convencional, com uma diferença absoluta de -1,7% (limite superior do IC 95% = 0,95), demonstrando não inferioridade do monitoramento ativo em relação ao tratamento cirúrgico padrão.

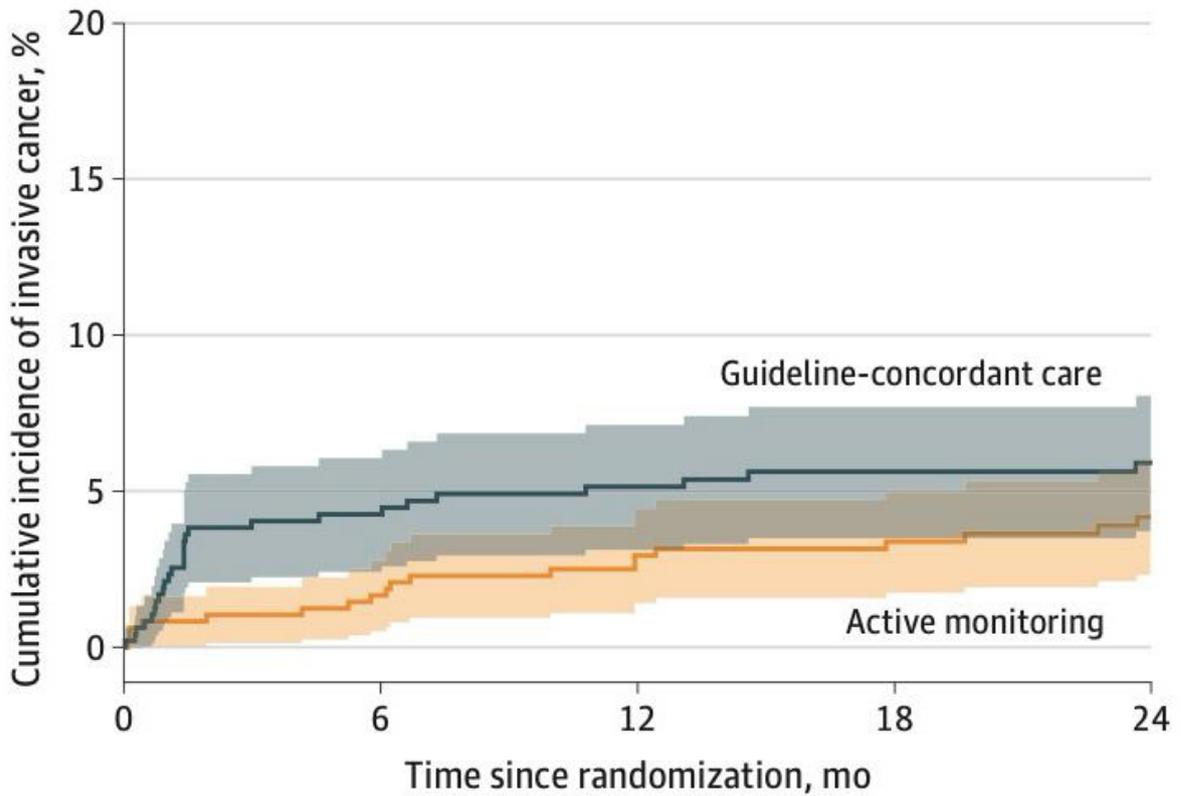
Em relação às intervenções realizadas, a taxa de mastectomia foi de 5,5% no grupo tratado conforme as diretrizes e de 3,7% no grupo de seguimento ativo. As taxas de quimioterapia foram semelhantes entre os grupos (1,1% no grupo tratado vs 1,2% no grupo de monitoramento). Esses dados sugerem que o monitoramento ativo não está associado a um aumento na realização de cirurgias extensas e ou tratamentos sistêmicos com quimioterapia.

Na análise das demais variáveis analisadas, como tamanho tumoral, status linfonodal e grau histológico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Uma limitação importante do estudo foi a adesão parcial à randomização, pois 31% das participantes não seguiram a alocação original, sendo que 44% das pacientes alocadas para o tratamento convencional recusaram a cirurgia. Esse dado revela uma tendência de preferência das pacientes pelo seguimento ativo e pode ter introduzido viés de seleção, apesar do desenho prospectivo e randomizado do estudo.

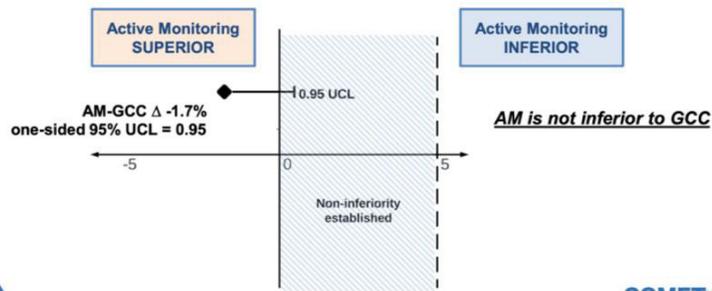
Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the 2 Year Cumulative Probability of Invasive Cancer Diagnosis, by Treatment Group.

A Intention-to-treat analysis



RESULTADOS- DESFECHO PRIMÁRIO

**Primary Outcome Noninferiority Margin (ITT analysis):
Difference in 2-year Cumulative Rate Ipsilateral Invasive Cancer**



Seguimento não é inferior a Cirurgia

DISCUSSÃO

O descalonamento no DCIS visa otimizar os desfechos oncológicos, reduzir a toxicidade com omissão seletiva de radioterapia ou terapia endócrina. Mas apesar dos resultados animadores a omissão da cirurgia para DCIS continua um desafio controverso.

O COMET é o primeiro ensaio clínico randomizado a demonstrar que o monitoramento ativo não é inferior ao tratamento padrão, em termos de progressão para carcinoma invasivo em pacientes com CDIS de baixo risco, no seguimento de 2 anos.

Esses achados sustentam o potencial de estratégias de descalonamento terapêutico, sugerindo que a omissão de cirurgia em pacientes criteriosamente selecionadas, com CDIS de baixo risco, não compromete a segurança oncológica a curto prazo.

Contudo, os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o estudo apresenta limitações importantes, como o curto tempo de seguimento e a alta taxa de não adesão ao tratamento alocado, refletindo a preferência das pacientes pelo monitoramento ativo. Esses fatores reforçam os desafios metodológicos em estudos que comparam abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, nos quais o viés de seleção é inerente. Além disso, trata-se de uma análise preliminar, com novas avaliações programadas para 5, 7 e 10 anos de seguimento.

Em conclusão, os resultados do COMET Trial sugerem que, em pacientes cuidadosamente selecionadas com CDIS de baixo risco, o monitoramento ativo pode representar uma alternativa promissora ao tratamento cirúrgico convencional. No entanto, os dados de seguimento prolongado serão essenciais para validar a durabilidade e a segurança oncológica dessa estratégia.

Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, Ryser MD, Weiss A, Wolf A, et al. Active monitoring with or without endocrine therapy for low-risk ductal carcinoma in situ: The COMET randomized clinical trial. JAMA. 2024 Dec 12. doi:10.1001/jama.2024.26698.



Dra. Juliana Fuentes Avila

Médica Mastologista

Atua em Florianópolis: CEOF e Clínica Larmony