



CONSENSO NACIONAL  
DE **CANCRO DA MAMA**

**2022**



Sociedade Portuguesa  
de Senologia





CONSENSO NACIONAL  
DE **CANCRO DA MAMA**

O X CONSENSO NACIONAL DE CANCRO DA MAMA 2022, DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE SENOLOGIA, UTILIZOU O SEGUINTE SISTEMA DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO:

Níveis de evidência	
I	Evidência de, pelo menos, um grande ensaio clínico randomizado, com metodologia apropriada (baixo risco de viés), ou de meta-análises de ensaios clínicos randomizados bem orientados sem heterogeneidade.
II	Pequenos ensaios clínicos randomizados com suspeita de viés (metodologia de baixa qualidade) ou meta-análise destes ensaios ou de ensaios heterogéneos
III	Estudos de coorte prospetivos
IV	Estudos de coorte retrospectivos ou estudos de casos-controlo
V	Estudos sem grupo de controlo, relatórios de casos ou opinião de especialista
Graus de recomendação	
A	Forte evidência de eficácia com benefício clínico substancial; altamente recomendado
B	Forte ou moderada evidência de eficácia, mas com benefício clínico limitado; recomendado na generalidade
C	Insuficiente evidência de eficácia ou o benefício não supera o risco das desvantagens (efeitos secundários, custos, etc); opcional
D	Moderada evidência contra eficácia ou relativamente a efeitos secundários; não recomendado na generalidade
E	Forte evidência contra eficácia ou de efeitos secundários, não recomendado

(adaptado dos sistemas de classificação da Infections Disease Society of America-United States Public Health Service Grading System)

# ÍNDICE

<b>GRUPO I</b>	
Recomendações de rastreio e diagnóstico precoce	7
<b>GRUPO II</b>	
Relatório anatomopatológico estruturado	19
<b>GRUPO III</b>	
Recomendações de abordagem da axila cN1 após neoadjuvância	47
<b>GRUPO IV</b>	
Tratamento da doença oligometastática	53
<b>GRUPO V</b>	
Tratamento do cancro da mama metastático luminal	59
<b>GRUPO VI</b>	
Tratamento do cancro da mama metastático triplo negativo e HER2+	77
<b>GRUPO VII</b>	
Recomendações de diagnóstico, tratamento e seguimento da mulher idosa	91
<b>GRUPO VIII</b>	
Inteligência artificial	113



# RECOMENDAÇÕES DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO PRECOCE

## **COORDENADORA**

**Ana Paula Vasconcelos**, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

## **SECRETÁRIA**

**Elisa Melo Abreu**, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

## **MEMBROS**

**Amélia Estevão**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear

**Joana Monteiro Goulart**, USF Odisseia, ACeS Grande

**João Paulo Souto**, Liga Portuguesa Contra o Cancro

**Manuela Gonçalo**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Liga Portuguesa Contra o Cancro

**Mónica Nave**, Hospital da Luz

**Olga Caramelo**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

**Rodrigo Oom**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Saudade André**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Vítor Rodrigues**, Liga Portuguesa Contra o Cancro e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra





## INTRODUÇÃO

Em Portugal, o cancro da mama é o tipo de cancro mais frequente na mulher e também a principal causa de morte na população feminina. As recomendações de rastreio para as mulheres de alto risco estão bem estabelecidas e foram objeto de reflexão no consenso prévio, pelo que o atual consenso pretende abordar o rastreio na restante população.

A mamografia demonstrou ser um método de rastreio eficaz, efetivo e eficiente na redução da mortalidade por cancro da mama. No entanto, o peso relativo atribuído aos benefícios e aos malefícios do rastreio de cancro da mama está na origem da divergência das recomendações de Organizações e Sociedades Científicas Internacionais. Entre outras questões, a idade de início e de término do rastreio, bem como a frequência recomendada ainda não são consensuais.

Com base na evidência científica mais recente e tendo em consideração as recomendações de diferentes Organizações e Sociedades Científicas Internacionais, pretende fazer-se uma atualização das orientações relativas ao rastreio organizado de base populacional e ao rastreio personalizado do cancro da mama.

### PARTE I (RASTREIO ORGANIZADO DE BASE POPULACIONAL)

#### 1) No âmbito do rastreio organizado de base populacional, em mulheres sem risco acrescido, há evidência científica para o alargamento aos grupos etários dos 40 aos 44, dos 45 aos 49 e dos 70 aos 74 anos?

A indicação para rastreio organizado de base populacional no grupo etário das mulheres dos 50-69 anos [I,A] é consensual entre as diferentes Organizações e Sociedades Científicas, tais como: a *European Society of Breast Imaging* (EUSOBI), a *American Cancer Society* (ACS), o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), o *American College of Radiology* (ACR), a *Society of Breast Imaging* (SBI) e a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Com base na evidência disponível, a EUSOBI e 30 Sociedades Científicas de Radiologia recomendam o rastreio mamográfico entre os 50 e os 69 anos [I,A] e consideram como prioridade secundária a inclusão dos grupos etários dos 45 aos 49 e dos 70 aos 74 anos<sup>1</sup>.

Também as *European Breast Guidelines* fazem uma recomendação de rastreio nestes grupos etários. [II,C] Já a extensão dos 40 aos 44 anos não é recomendada. [II,C]<sup>2</sup>

De forma diferente, a ACS recomenda o início do rastreio regular nas mulheres a partir dos 45 anos [III,B] e também reconhece que a mulher deve ter oportunidade de iniciar o rastreio a partir dos 40 anos [V,B], posição similar à do ACGO<sup>3</sup>. Já o NCCN, o ACR e a SBI são taxativos na sua recomendação de rastreio com início aos 40 anos.

O estudo *Pan Canadian*, que incluiu 2 796 472 mulheres rastreadas, verificou uma redução de 40% da mortalidade nas participantes dos programas de rastreio, percentagem essa que mostrou ser independente da idade. O número necessário de mulheres participantes para prevenir uma morte (NNS) em 10 anos decresceu de 1 247 para 498, quando comparados os grupos dos 40-49 anos e 70-79 anos<sup>4</sup>.

Um outro ensaio clínico aleatorizado recente, o *UK AGE TRIAL* com 160 921 participantes, apresentou resultados que sugerem uma redução da mortalidade com mamografia anual dos 40-49 anos nos primeiros 10 anos de acompanhamento clínico, sem sobrediagnóstico adicional relativamente ao grupo das mulheres com idade superior a 50 anos<sup>5</sup>.

Os estudos modelares mais recentes da CISNET de 2016, à semelhança dos de 2009, confirmaram uma redução de 40% da mortalidade no rastreio anual com início aos 40 anos, resultado consistente com estudos observacionais já realizados<sup>6</sup>.

Análises mais recentes de resultados de rastreio em função da idade indicaram taxas maiores de deteção de cancro, bem como do valor preditivo positivo da biópsia, e taxas de chamada para aferição inferiores no grupo de maiores de 70 anos<sup>7</sup>.

O presente grupo de trabalho considera que existe um balanço favorável entre os benefícios e os riscos do rastreio nos diferentes grupos etários mencionados. No entanto, existe um maior número de falsos positivos e de biópsias negativas no grupo dos 40 aos 45 anos, grupo esse que apresenta uma menor incidência de cancro da mama. Esperam-se mais estudos que permitam equacionar uma recomendação para rastreio organizado de base populacional dos 40 aos 44 anos.

Desta forma, o grupo recomenda a implementação de rastreio organizado de base populacional nas faixas etárias dos 45-49 e dos 70-74. [II,B]

## 2) Qual deverá ser a periodicidade do rastreio? Anual? Bienal ou trienal?

A ACS elaborou uma meta-análise de estudos observacionais onde comparou o rastreio anual e o bienal. Encurtando o intervalo entre rastreios, os dados sugerem que há uma melhoria do *outcome*, nomeadamente no grupo abaixo dos 50 anos. Esta melhoria é acompanhada por um aumento na taxa de aferição e do número de biópsias.

Os mais recentes estudos modelares do CISNET predizem que o rastreio com periodicidade anual resulta em 2 vidas adicionais salvas por cada 1 000 mulheres rastreadas entre os 50 e os 74 anos, contrabalançadas por 82 biópsias adicionais e por 6 cancros sobrediagnosticados<sup>8</sup>.

Os rastreios anuais parecem resultar num menor número de mortes por cancro, nomeadamente em mulheres jovens, à custa de um maior número de reconvocatórias e biópsias. Com base nestes dados, o NCCN recomenda o rastreio anual [II,A], enquanto a ACS propõe a oferta de rastreio anual a partir dos 40 com possível transição para frequência bienal a partir dos 55 anos. [III,B. Já o ACR e a SBI recomendam rastreio anual, enquanto a EUSOBI propõe uma frequência bienal<sup>7,9</sup>.

A ECIBC analisou também o rastreio com frequência anual, bienal e trienal. Concluiu que o rastreio anual, quando comparado com os outros de menor frequência, reduz a mortalidade assim como a incidência dos estádios IIB a IV da doença. Também os cancros de intervalo reduziram no rastreio anual. No entanto, foi observado um aumento significativo da taxa de sobrediagnóstico, do número de falsos positivos e de biópsias negativas<sup>10</sup>.

Contudo, dever-se-á considerar a maior probabilidade de padrões de elevada densidade mamária, de tumores biologicamente mais agressivos e com crescimento mais rápido no grupo etário dos 40-49<sup>11,12</sup>.

Deste modo, e à luz desta evidência, o painel recomenda um rastreio bienal nos diferentes grupos etários (45-49 [II,B], 50-69 [I,A] e 70-74 anos [II,B]) e, em função da disponibilidade de recursos, com frequência anual entre os 45 e os 49 anos. [II,B]

## 3) Qual o contributo da tomossíntese para os programas de rastreio? Em que cenários?

O painel considerou a crescente evidência a favor da tomossíntese como ferramenta de rastreio. Estudos como o de Malmo, Oslo, Storm e Tosyma demonstraram um aumento da taxa de deteção de cancro de mama com a aplicação da tomossíntese. A sua utilização também resulta numa redução de 15% da taxa de aferição, contribuindo para a redução de falsos positivos e de biópsias negativas<sup>13,14</sup>.

Nesse sentido, tornou-se importante avaliar se a deteção adicional de carcinomas invasivos por tomossíntese representa um benefício do rastreio ou contribui eventualmente para o sobrediagnóstico, comparando taxas de cancro de intervalo de rastreio com tomossíntese *versus* mamografia digital. Em 2021, foram publicados os resultados do *Malmo Breast Tomosynthesis Screen Trial* (MBTST), que demonstraram uma redução da taxa de cancros de intervalo com rastreio por tomossíntese, evidenciando o benefício da implementação desta técnica no rastreio<sup>15</sup>.

Apesar de múltiplos estudos comprovarem a maior precisão diagnóstica da tomossíntese, existem algumas limitações que têm condicionado a ampla implementação desta técnica, nomeadamente a dose de radiação associada, a dificuldade na transmissão e no armazenamento de dados e, ainda, o aumento do tempo de leitura pelo radiologista. No entanto, a maioria destas limitações foi ultrapassada. A imagem 2D sintetizada, que apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes à mamografia digital, veio resolver o problema do aumento de dose de radiação aquando da realização da tomossíntese associada à mamografia digital<sup>16,17</sup>.

Mais recentemente, avanços técnicos permitiram obter reconstruções da imagem 3D com espessuras superiores e qualidade diagnóstica equivalente. A consequente significativa redução do tempo de leitura pelo radiologista tem facilitado a implementação desta técnica no rastreio<sup>18</sup>.

No contexto de rastreio organizado de base populacional, as mais recentes *guidelines* da ECIBC recomendam a utilização da tomossíntese ou mamografia digital quer no rastreio [III,C], quer nas mulheres convocadas para consulta de aferição. [II,C]

Assim, em consenso, o grupo conclui que a tomossíntese deverá ser utilizada no âmbito de avaliação adicional de lesões detetadas na mamografia de rastreio e, sempre que os recursos o permitam, de modo preferencial nas unidades de rastreio populacional. [II,B]

#### **4) Nas mulheres com padrões mamários de tipo c e d do ACR, deve propor-se um método de rastreio complementar para além da mamografia?**

A densidade mamária afeta a deteção de cancro da mama de duas formas. Por um lado, causa um “efeito de máscara” levando a uma redução da sensibilidade da mamografia; por outro lado é um fator de risco independente para cancro da mama<sup>19</sup>. Por conseguinte, o painel considera que as mulheres rastreadas devem ser informadas sobre o seu padrão de densidade mamária. De acordo com o atlas BI-RADS da ACR, 40% das mulheres apresentam padrão mamário heterogeneamente denso (tipo c) e 8% padrão mamário denso (tipo d).

Assim, nem todas as mulheres beneficiam de forma idêntica da mamografia e uma percentagem beneficia de rastreio suplementar. A ecografia, a tomossíntese e a ressonância magnética mamária podem ser usadas neste contexto.

Em média, com a ecografia há uma deteção adicional de 2,3 cancros por cada 1 000 mulheres rastreadas, mesmo quando o rastreio inicial é efetuado com tomossíntese. Este rácio persiste nas voltas de rastreio seguintes<sup>20,21</sup>. No entanto, também há um aumento do número de falsos positivos. Os valores preditivos de biópsia, embora variáveis, são comumente baixos.

Num estudo prospetivo japonês de grande escala, demonstrou-se que a adição da ecografia ao programa de rastreio resulta num aumento de 77% para 91% da sensibilidade mamográfica e numa redução de cerca de 50% dos cancros de intervalo<sup>22,23</sup>.

No que diz respeito à tomossíntese, muitos estudos reportaram um aumento da taxa de deteção de cancro da mama, mesmo nas mulheres com padrões densos, embora com menor evidência na redução dos cancros de intervalo.

De acordo com as mais recentes recomendações da ECIBC, a tomossíntese poderá ser usada como alter-

nativa à mamografia digital. [II,C] Esta recomendação é particularmente válida após o primeiro rastreio por mamografia onde se deteta um padrão de elevada densidade mamária [III,C] A redução da sensibilidade mamográfica causada pela densidade não é, contudo, completamente resolvida com a introdução da tomossíntese.

O estudo clínico ECOG-ACRIN (EA1141) comparou o protocolo abreviado de ressonância magnética mamária com a tomossíntese na deteção de cancro da mama em mulheres com padrão mamário denso e verificou maior taxa de deteção de cancro da mama por ressonância magnética mamária<sup>24</sup>.

O Dense Trial é um importante estudo randomizado em mulheres com padrão mamário denso que realizaram mamografia de rastreio com/sem ressonância magnética suplementar. Nos dois anos de seguimento, verificou-se que a realização de ressonância detetou 16,5 cancros adicionais por 1 000 mulheres rastreadas e reduziu em 50% os cancros de intervalo<sup>25</sup>. A taxa de deteção de cancro da mama na volta subsequente foi de 5,8 por cada 1 000 mulheres rastreadas, acompanhada de uma redução no número de falsos positivos. Todos os cancros detetados nesta segunda volta apresentaram estádios precoces (T1) e ausência de envolvimento axilar (N0)<sup>26</sup>.

Com base nestes estudos recentes, a EUSOBI considera haver evidência de nível I quanto à utilização de ressonância magnética no rastreio nas mulheres com padrão mamário denso (tipo d ACR). Deverá ser oferecido o rastreio por ressonância magnética a mulheres com padrão mamário tipo d e idade compreendida entre os 50 e os 70 anos, pelo menos de 4 em 4 anos. Esta técnica poderá, inclusivamente, ser utilizada sem necessidade de mamografia. No caso de estar indisponível, deverá ser oferecida a mamografia e ecografia complementar.

No que diz respeito à relação custo/eficácia da utilização de ressonância magnética em padrões tipo d, estudos modelares concluíram que é um método de rastreio custo-eficaz quando aplicado neste padrão mamário com intervalos de 4 anos<sup>27</sup>.

No panorama nacional e no caso de padrões mamários c e d do ACR, sugere-se a utilização de ecografia e tomossíntese como métodos complementares. [II,A]

Tendo em consideração a evidência científica mais recente, assinala-se que deverá ser uma estratégia

a implementação da ressonância magnética como técnica de rastreio em mulheres com padrão denso. [II,A]

### 5) O que devemos exigir de um programa de rastreio?

O rastreio do cancro da mama tem como objetivo a deteção de lesões malignas antes do aparecimento de sintomas, permitindo um diagnóstico e tratamento precoces, que terá impacto nos níveis de mortalidade.

Por outro lado, um programa de rastreio inclui uma série de procedimentos, nomeadamente o convite à população elegível, a realização do teste de rastreio, o diagnóstico, a referenciação para tratamento e o tratamento.

A eficiência do programa de rastreio depende do sucesso desta cadeia, devendo ser submetido a monitorização e auditoria de parâmetros. Recentemente, um grupo de trabalho fez uma seleção dos indicadores de qualidade do programa de rastreio, atualmente recomendados pelas *European Guidelines* e preconizados por este grupo de trabalho.

Os indicadores de qualidade incluem: a taxa de cobertura geográfica, a taxa de participação, a taxa de chamada para aferição, a taxa de deteção de cancro (inicial e subsequente), a taxa de deteção de carcinoma invasivo, os cancros com mais de 20 mm, os cancros inferiores ou iguais a 10 mm, o *status* ganglionar, a taxa de cancros de intervalo, a sensibilidade, o intervalo de tempo entre o rastreio e o primeiro tratamento, a taxa de biópsia cirúrgica com resultado benigno e a taxa de mastectomia<sup>28</sup>.

## PARTE II (RASTREIO PERSONALIZADO)

### 1) Quando e como estratificar o risco de cancro da mama na mulher?

É importante estratificar o risco de cancro da mama na mulher, de forma a diferenciar as mulheres sem risco acrescido das que podem beneficiar de rastreio adicional ou de aconselhamento genético.

De acordo com o ACR, a ASBrS e a SBI, a primeira avaliação deve ser realizada entre os 25-30 anos<sup>6,29,30</sup>. Neste sentido, a primeira estratificação é frequentemente realizada no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários (consulta de planeamento familiar) ou em consulta de Ginecologia.

Relativamente à anamnese, para além da idade, deverão ser analisados os principais fatores de risco de desenvolvimento de cancro da mama, tais como: a história familiar de cancro da mama (em particular em idade jovem), bem como de cancro do ovário ou síndromes associadas a um maior risco de cancro da mama e ovário (cancro do pâncreas e próstata). A história de cancro da mama num familiar de primeiro grau aumenta em 1,7 vezes o risco individual. No caso de dois familiares de primeiro grau, o risco aumenta para 5 vezes<sup>31</sup>. Também deverão ser consideradas mutações genéticas eventualmente presentes, os antecedentes de radioterapia torácica ou de carcinoma lobular *in situ*, padrões de elevada densidade mamária e resultados prévios de biópsias mamária com resultado de hiperplasia atípica (lobular ou ductal). As mulheres com padrões tipo d - ACR têm 4 a 6 vezes maior risco de desenvolverem cancro da mama, comparativamente com mulheres com padrão mamário de predomínio adiposo tipo a - ACR. Entre outros fatores, também deverão ser pesquisados antecedentes de menarca precoce, nuliparidade, menopausa tardia ou terapêutica hormonal.

Existem ferramentas úteis na estratificação do risco individual de cancro da mama. O *Gail Model* e o *Tyler-Cuzick Risk Model* são as mais frequentemente usadas e estão disponíveis online.

O *Gail Model* ([www.cancer.gov/bcrisktool](http://www.cancer.gov/bcrisktool)) apresenta algumas limitações, que incluem a não utilização em mulheres com idade inferior a 35 anos, com história familiar de cancro da mama na família paterna, ou em familiares de segundo grau ou mais distantes. Também não deverá ser usado em mulheres com história familiar de cancro do ovário ou da próstata, bem como em mulheres com antecedentes de lesões de alto risco, à exceção da hiperplasia ductal atípica.

O *Tyler-Cuzick Risk Model* (<http://www.ems-trials.org/riskevaluator>) considera a história reprodutiva, o índice de massa corporal e a história familiar, contemplando casos de cancro da mama em familiares de segundo e terceiro graus, quer de origem paterna, quer de origem materna. Adicionalmente, inclui o padrão de densidade mamária, devendo por esse motivo ser a opção a considerar sempre que já tenha sido realizada a primeira mamografia. Esta ferramenta quantifica o risco de desenvolver cancro da mama aos 5 e aos 10 anos, bem como ao longo da vida. Em particular, dá informação adicional sobre a necessidade de rastreio por ressonância magnética.

A determinação do risco de cada mulher permite apropriar o início, a frequência, o(s) método(s) de imagem de rastreio e implementar outras medidas de prevenção quando necessário. Esta estratificação de risco permite dividir as mulheres em três grupos:

1. Mulheres sem risco acrescido, que poderão vir a integrar o programa de rastreio populacional organizado;
2. Mulheres de alto risco ou de risco de cancro da mama superior a 20% ao longo da vida, que deverão ser referenciadas para aconselhamento genético;
3. Mulheres de risco intermédio ou de risco de cancro da mama entre 15 a 20% ao longo da vida.

## **2) As recomendações para rastreio de alto risco estão bem estabelecidas? O que mudou no rastreio das mulheres com risco intermédio?**

Apesar de não ser consensual, há um interesse crescente na realização de ressonância magnética anual em mulheres com risco intermédio conferido pela sua história pessoal de cancro da mama com diagnóstico abaixo dos 50 anos, pelos antecedentes de cancro da mama, pelo padrão mamário denso ou pelos antecedentes de biópsia, cujo resultado revelou hiperplasia ductal ou lobular atípica, ou ainda carcinoma lobular *in situ*.

As *guidelines* mais recentes do ACR e do NCCN recomendam a utilização da ressonância magnética mamária nestas situações, especialmente quando coexistem outros fatores de risco<sup>29</sup>. No entanto, segundo as *guidelines* da ACS ainda não há evidência suficiente para a utilização de ressonância magnética no "rastreio" deste subgrupo de mulheres.

De facto, as mulheres com antecedentes de cancro da mama têm um risco acrescido de recidiva e de um segundo cancro. Vários estudos demonstraram uma menor sensibilidade mamográfica neste subgrupo devido às alterações sequelares à terapêutica, quando comparada com a avaliação por ressonância magnética<sup>32</sup>.

Estudos realizados não demonstraram benefício claro na implementação de ressonância magnética em mulheres com antecedentes de carcinoma lobular *in situ*, embora provavelmente esteja presente<sup>33</sup>. No caso de hiperplasia ductal ou lobular atípica, os estudos com recurso a ressonância magnética suplementar são de menor dimensão, e não

demonstraram aumento significativo na deteção de cancros da mama<sup>34,35</sup>.

Neste seguimento e de acordo com a ACR, o presente grupo de trabalho considera ponderar a realização de ressonância magnética mamária suplementar no grupo de mulheres com história pessoal de cancro da mama e padrão mamário denso [I,B], bem como em mulheres com diagnóstico de cancro da mama em idade inferior aos 50 anos [II,B]

No caso da neoplasia lobular não invasiva (hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*) e da hiperplasia ductal atípica, a utilização de ressonância magnética mamária deverá ser ponderada quando existirem fatores de risco adicionais. [I,B]

Nas restantes mulheres, é preconizada a vigilância com mamografia (preferencialmente tomossíntese) complementada com ecografia, de frequência anual. [I,A]

## **3) A implementação de protocolos abreviados de RM, permitindo a execução de maior número de exames associada a uma menor periodicidade, tornará a técnica custo/eficaz?**

Sim. Em 2014, Cristian Kuhl *et al*<sup>36,37</sup> introduziu o conceito de ressonância magnética abreviada. Baseia-se na aquisição de duas sequências T1, pré e pós administração de gadolínio, a partir das quais se obtém uma imagem de subtração e uma projeção de intensidade máxima (MIP), permitindo tempos de aquisição e de leitura por exame de 3 minutos e 30 segundos, respetivamente. A acuidade diagnóstica é muito similar à ressonância magnética com protocolo completo.

Deste modo, a implementação de ressonância magnética abreviada permite ultrapassar algumas limitações relacionadas com a técnica, nomeadamente: o custo associado (que em parte decorre dos longos tempos de aquisição), a aplicabilidade num maior número de mulheres e, também, a redução do tempo de leitura, que se torna equivalente ao tempo de leitura de uma mamografia.

Paralelamente, a ressonância magnética permite reduzir o número de cancros de intervalo, alargar o intervalo entre exame e, conseqüentemente, tornar a técnica mais custo/eficaz, conforme demonstrado em estudos recentes. É o caso do estudo publicado por Amarens Geuzinge *et al*<sup>27</sup>, onde ficou demonstrado que a ressonância magnética é custo/eficaz em pa-

drões mamários densos (tipo d - ACR), quando realizada de 4 em 4 anos. Indo mais além, por 22 000€ gastos adicionalmente por ano-vida ajustado pela qualidade de vida (QdV), a realização de ressonância magnética com intervalos de três anos também seria custo-eficaz, quando comparada com a realização de mamografia bienal em mulheres com padrão mamário denso (tipo d - ACR)<sup>27</sup>.

#### 4) Quando iniciar e terminar os exames de rastreio personalizado?

O painel sugere que o primeiro exame de mamografia seja realizado aos 40 anos [II,B], de modo a determinar o tipo de padrão de densidade mamária e integrá-lo com os restantes fatores de risco. A periodicidade do rastreio deverá ser depois ajustada, e resultar de uma decisão informada e partilhada com o médico assistente.

No que diz respeito ao término do rastreio, algumas sociedades científicas recomendam que as mulheres mantenham o rastreio mamográfico enquanto a esperança média de vida for igual ou superior a 10 anos (recomendação qualificada do ACS, NCCN); outras sociedades consideram não existir limite (ACR).

Este painel considera que a decisão de manter o rastreio de cancro da mama na mulher idosa deverá considerar a escolha da mulher, o seu estado de saúde e eventuais comorbilidades associadas<sup>38,39</sup>. [V,C]

#### 5) Qual o método de imagem preferencial?

A escolha do método de imagem deve considerar diferentes variáveis, nomeadamente a idade, o padrão de densidade mamária e o risco individual de cancro da mama.

A mamografia mantém-se o exame fundamental no rastreio e diagnóstico de cancro da mama.

É preconizada a utilização de mamografia digital direta, que permite: uma melhor qualidade de imagem, a possibilidade de pós-processamento, o arquivo digital, a transmissão de imagem e a utilização de uma menor dose de radiação. [I,A] Sempre que possível, deverá ser substituída pela tomossíntese associada a imagem 2D sintetizada, uma vez que este exame aumenta a taxa de deteção de carcinoma invasivo da mama<sup>40,41</sup>. [II,A]

Estes métodos de imagem deverão ser preferencialmente complementados com ecografia [II,B],

uma vez que também aumenta a taxa de deteção, mesmo quando usada de forma adicional à tomossíntese<sup>21,42</sup>.

Acima dos 40 anos a ecografia é complementar<sup>43</sup> e deverá ser realizada no seguimento da mamografia [I,A], resultando num relatório conjunto. Na impossibilidade de tal acontecer, o médico radiologista e segundo as boas práticas clínicas, deverá ter acesso às imagens mamográficas para orientação e correlação imagiológica.

Também no âmbito de rastreio personalizado, a evidência científica mais recente<sup>44</sup> demonstra a importância da ressonância magnética como método de imagem de deteção de cancro da mama em mulheres com padrão denso (tipo d - ACR).

Na impossibilidade de realizar ressonância magnética, poder-se-á realizar ecografia complementar ou mesmo mamografia com contraste. Esta técnica tem sido objeto de estudos recentes, nomeadamente no que diz respeito à sua *performance* em padrões de elevada densidade mamária.

#### 6) O que se deve exigir de um relatório?

Um relatório deve incluir a indicação para realizar o(s) exame(s), a disponibilidade dos exames prévios que permitam a comparação e a correlação imagiológica, o padrão de densidade mamária (predomínio adiposo, densidades fibroglandulares dispersas, heterogeneamente denso e denso) e as alterações encontradas, utilizando o léxico BI-RADS. Deverá incluir uma conclusão, uma recomendação e uma classificação final.

Existem dois sistemas de classificação, um europeu e um outro desenvolvido nos Estados Unidos da América (EUA), o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS). Apesar de apresentarem escalas semelhantes, o sistema de classificação BI-RADS tem mais 2 graus que o sistema de classificação europeu: o BI-RADS 0 (exame insuficiente para uma conclusão diagnóstica; avaliação subsequente é necessária) e o BI-RADS-6 (avaliação de um cancro já diagnosticado)<sup>9</sup>.

No caso das biópsias mamárias, deverão constar na requisição do exame para a Anatomia Patológica os seguintes itens: descrição da lesão, lateralidade e localização da lesão, calibre da agulha, número de fragmentos colhidos e, se aplicável, o número de fragmentos com microcalcificações, data e hora da

realização da biópsia, bem como as hipóteses diagnósticas e a classificação BI-RADS.

O relatório final do procedimento de intervenção deverá incorporar o resultado da Anatomia Patológica, a correlação radiopatológica, a nova recomendação e a reclassificação BI-RADS. [V,A]

#### REFERÊNCIAS

1. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *European Radiology*. 2017;27(7):2737-2743. doi:10.1007/s00330-016-4612-z
2. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(1):46. doi:10.7326/M19-2125
3. Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):241-243. doi:10.1097/AOG.0000000000002151
4. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(11). doi:10.1093/jnci/dju261
5. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1165-1172. doi:10.1016/S1470-2045(20)30398-3
6. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(9):1280-1288. doi:10.1016/j.jacr.2021.04.021
7. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(9):1137-1143. doi:10.1016/j.jacr.2017.06.001
8. Practice Bulletin No. 179 Summary: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):241-243. doi:10.1097/AOG.0000000000002151
9. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017;8(1):11-18. doi:10.1007/s13244-016-0531-4
10. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):46-56. doi:10.7326/M19-2125
11. Krishnan K, Baglietto L, Stone J, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by tumor characteristics: a case-control study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):859. doi:10.1186/s12885-017-3871-7
12. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson ANA, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):673-681. doi:10.7326/M14-1465
13. Sharma N, McMahon M, Haigh I, Chen Y, Dall B. The Potential Impact of Digital Breast Tomosynthesis on the Benign Biopsy Rate in Women Recalled within the UK Breast Screening Programme. *Radiology*. 2019;291(2):310-317. doi:10.1148/radiol.2019180809
14. Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool. *Clin Radiol*. 2016;71(2):141-150. doi:10.1016/j.crad.2015.11.008
15. Johnson K, Lång K, Ikeda DM, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*. 2021;299(3):559-567. doi:10.1148/radiol.2021204106
16. Heywang-Köbrunner SH, Jänsch A, Hacker A, Weinand S, Vogelmann T. Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022;32(4):2301-2312. doi:10.1007/s00330-021-08308-8

- 17.** Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*. 2019;291(1):23-30. doi:10.1148/radiol.2019182394
- 18.** Pujara AC, Joe AI, Patterson SK, et al. Digital Breast Tomosynthesis Slab Thickness: Impact on Reader Performance and Interpretation Time. *Radiology*. 2020;297(3):534-542. doi:10.1148/radiol.2020192805
- 19.** Thurffjell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(1):37-41.
- 20.** Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur J Cancer*. 2018;104:39-46. doi:10.1016/j.ejca.2018.08.029
- 21.** Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019;29(4):1762-1777. doi:10.1007/s00330-018-5668-8
- 22.** Alexander ollmer, Thomas Link. *Third Evaluation Report on the Austrian Breast Cancer Screening Program. Evaluation Report for the Years 2014 to 2019.*; 2021.
- 23.** Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10016):341-348. doi:10.1016/S0140-6736(15)00774-6
- 24.** Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 2020;323(8):746-756. doi:10.1001/jama.2020.0572
- 25.** Bakker MF, de Lange S v, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1903986
- 26.** Veenhuizen SGA, de Lange S v, Bakker MF, et al. Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology*. 2021;299(2):278-286. doi:10.1148/radiol.2021203633
- 27.** Geuzinge HA, Bakker MF, Heijnsdijk EAM, et al. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance Imaging Screening for Women With Extremely Dense Breast Tissue. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(11):1476-1483. doi:10.1093/jnci/djab119
- 28.** Muratov S, Canelo-Aybar C, Tarride JE, et al. Monitoring and evaluation of breast cancer screening programmes: selecting candidate performance indicators. *BMC Cancer*. 2020;20(1):795. doi:10.1186/s12885-020-07289-z
- 29.** Lee CS, Monticciolo DL, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(2):316-323. doi:10.2214/AJR.19.22205
- 30.** Alan Hollingsworth, Kevin Hughes, Pat Whitworth. *Position Statement on Screening Mammography - ASBrS Breast Cancer Screening Guidelines Recommendations.*; 2019.
- 31.** Kirby Bland ECVSKWG. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 5th ed.; 2017.
- 32.** Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377-390. doi:10.1002/jmri.26654
- 33.** Friedlander LC, Roth SO, Gavenonis SC. Results of MR Imaging Screening for Breast Cancer in High-Risk Patients with Lobular Carcinoma in Situ. *Radiology*. 2011;261(2):421-427. doi:10.1148/radiol.11103516
- 34.** Schwartz T, Cyr A, Margenthaler J. Screening breast magnetic resonance imaging in women with atypia or lobular carcinoma in situ. *J Surg Res*. 2015;193(2):519-522. doi:10.1016/j.jss.2014.08.059
- 35.** Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1051-1057. doi:10.1245/s10434-006-9195-5
- 36.** Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2304-2310. doi:10.1200/JCO.2013.52.5386
- 37.** Hernández ML, Osorio S, Florez K, Ospino A, Díaz GM. Abbreviated magnetic resonance imaging in breast cancer: A systematic review of literature. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100307. doi:10.1016/j.ejro.2020.100307
- 38.** Mark Pearlman; Myrlene Jeudy; and David Chelmos. Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women (Number 179 (Replaces Practice Bulletin Number 122, August 2011)). In: ; 2021.
- 39.** Lee CS, Moy L, Joe BN, Sickles EA, Niell BL. Screening for Breast Cancer in Women Age 75 Years and Older. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):256-263. doi:10.2214/AJR.17.18705
- 40.** Heindel W, Weigel S, Gerß J, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601-611. doi:10.1016/S1470-2045(22)00194-2



- 41.** Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, *et al.* Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):635-642. doi:10.1001/jamaoncol.2018.7078
- 42.** Berg WA, Blume JD, Cormack JB, *et al.* Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008;299(18):2151-2163. doi:10.1001/jama.299.18.2151
- 43.** Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, *et al.* Breast ultrasound: recommendations for information to women and refephysicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging.* 2018;9(4):449-461. doi:10.1007/s13244-018-0636-z
- 44.** Veenhuizen SGA, de Lange S v, Bakker MF, *et al.* Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology.* 2021;299(2):278-286. doi:10.1148/radiol.2021203633



# RELATÓRIO ANATOMOPATOLÓGICO ESTRUTURADO

## **COORDENADOR**

**Fernando Schmitt**, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## **MEMBROS**

**Conceição Leal**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Hermínia Quinto**, Centro Hospitalar Lisboa Central

**Isabel Amendoeira**, Centro Hospitalar e Universitário de São João e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica

**Maria José Brito**, Fundação Champalimaud

**Saudade André**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Teresa Simões**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



Este documento tem como objetivo explicar conceitos necessários para a elaboração dos três tipos de relatórios anatomopatológicos apresentados no X Consenso Nacional de Cancro da Mama da Sociedade Portuguesa de Senologia: biópsia mamária; peça mama com terapêutica prévia; peça mama sem terapêutica prévia indicação dos itens mínimos a relatar.

## 1. CARCINOMA INVASIVO DA MAMA

### 1.1. Tipo histológico<sup>1-3</sup>

Os carcinomas invasivos da mama são classificados com base na sua morfologia em hematoxilina-eosina (H&E), sem recurso inicial a estudos imunohistoquímicos, e de acordo com a classificação dos tumores da WHO (*World Health Organisation*)<sup>4</sup>.

### 1.2. Grau histológico<sup>1-3</sup>

Todos os carcinomas da mama devem ser graduados histologicamente. O *Nottingham Combined Histologic Grade* deve ser usado para elaboração do relatório. Para cada tumor existe uma relação entre grau histológico e prognóstico. [III,A]

O *Nottingham Combined Histologic Grade* avalia a quantidade de formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e a contagem mitótica (ou índice mitótico). A cada variável é atribuída uma pontuação de 1, 2 ou 3 e as pontuações são adicionadas para atribuir o grau histológico<sup>4</sup> (Tabela 1).

TABELA 1. GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DO CARCINOMA INVASIVO DE ACORDO COM A WHO

Característica	Pontuação
<b>Formação de túbulos e glândulas</b>	
Maioria do tumor (>75%)	1
Grau moderado (10-75%)	2
Pouco ou nenhum (<10%)	3
<b>Pleomorfismo nuclear</b>	
Células pequenas, regulares, uniformes	1
Aumento moderado no tamanho e variabilidade celular	2
Variação acentuada	3
<b>Contagem mitótica</b>	
Área do campo microscópico	1-3
<b>Pontuação Total</b>	<b>Grau Final</b>
<b>Adicionar as pontuações para a formação da glândula, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica:</b>	
3-5	Grau 1
6 ou 7	Grau 2
8 ou 9	Grau 3

Tabela adaptada da WHO<sup>4</sup>

A contagem mitótica é determinada pelo número de figuras mitóticas em 10 campos de grande ampliação ("HPF") consecutivos na parte mais mitoticamente ativa do tumor. Apenas figuras mitóticas clara-

mente identificáveis devem ser contadas; os núcleos hiper cromáticos, em cariorrexis ou apoptóticos são excluídos. [V,A]

Devido às variações da dimensão do campo de observação, a dimensão do campo de maior amplificação (HPF) deve ser determinada para cada microscópio com um micrómetro. Contudo, o diâmetro de um HPF pode também ser calculado através do uso do método abaixo:

#### Medir o tamanho de um HPF com uma régua

Usar uma régua clara para medir o diâmetro de um campo de baixa amplificação. Este número pode ser utilizado para calcular uma constante com base na seguinte fórmula:

**Ampliação da ocular x Ampliação da objetiva x Diâmetro do campo microscópico = Uma constante**

Quando o valor da constante é conhecido, o diâmetro de um HPF pode ser calculado para outros obje-

tivos, utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Diâmetro de Campo Desconhecido} = \frac{\text{Constante}}{(\text{Ampliação da ocular} \times \text{Ampliação da objetiva})}$$

Metade do diâmetro do campo é o raio do campo (r), que pode então ser utilizado para calcular a área do HPF:

$$3,1415 \times r^2 = \text{Área de Campo Microscópico}$$

Se o diâmetro do campo microscópico ou a área do campo for conhecido, a tabela 2 pode ser utilizada para determinar o número de mitoses correspondentes a diferentes pontuações.

As Categorias de Pontuação de Contagens Mitóticas de acordo com o Diâmetro do Campo Microscópico encontram-se na Tabela 2.

TABELA 2. CATEGORIAS DE PONTUAÇÃO DE ACORDO COM O DIÂMETRO DO CAMPO E CONTAGEM MITÓTICA<sup>5</sup>

Categorias de pontuações de contagens mitóticas				
Diâmetro de campo (mm)	Área (mm <sup>2</sup> )	Número de mitoses por 10 campos correspondentes a:		
		Pontuação 1	Pontuação 2	Pontuação 3
0,40	0,125	≤4	5 a 9 / 5 to 9	≥10
0,41	0,132	≤4	5 a 9	≥10
0,42	0,139	≤5	6 a 10	≥11
0,43	0,145	≤5	6 a 10	≥11
0,44	0,152	≤5	6 a 11	≥12
0,45	0,159	≤5	6 a 11	≥12
0,46	0,166	≤6	7 a 12	≥13
0,47	0,173	≤6	7 a 12	≥13
0,48	0,181	≤6	7 a 13	≥14
0,49	0,189	≤6	7 a 13	≥14
0,50	0,196	≤7	8 a 14	≥15
0,51	0,204	≤7	8 a 14	≥15
0,52	0,212	≤7	8 a 15	≥16
0,53	0,221	≤8	9 a 16	≥17
0,54	0,229	≤8	9 a 16	≥17
0,55	0,238	≤8	9 a 17	≥18
0,56	0,246	≤8	9 a 17	≥18

0,57	0,255	≤9	10 a 18	≥19
0,58	0,264	≤9	10 a 19	≥20
0,59	0,273	≤9	10 a 19	≥20
0,60	0,283	≤10	11 a 20	≥21
0,61	0,292	≤10	11 a 21	≥22
0,62	0,302	≤11	12 a 22	≥23
0,63	0,312	≤11	12 a 22	≥23
0,64	0,322	≤11	12 a 23	≥24
0,65	0,332	≤12	13 a 24	≥25
0,66	0,342	≤12	13 a 24	≥25
0,67	0,353	≤12	13 a 25	≥26
0,68	0,363	≤13	14 a 26	≥27
0,69	0,374	≤13	14 a 27	≥28

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>2</sup>

### 1.3 Dimensão na peça cirúrgica<sup>1</sup>

O tamanho do carcinoma invasivo deve tomar em consideração as dimensões macroscópicas correlacionadas com o exame microscópico. Se existirem múltiplos focos de invasão, o tamanho considerado é o tamanho da maior área contígua de invasão. O tamanho de múltiplos carcinomas invasivos não deve ser somado. O tamanho não inclui o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) adjacente. [V,A]

Para qualquer carcinoma maior que 1,0 mm, mas inferior a 1,5 mm, o tamanho não deve ser arredondado para baixo, para 1,0 mm, mas sim para cima, para 2,0 mm, para assegurar que o tumor não seja incorretamente classificado como pT1mi. A exceção à regra é se dois carcinomas histologicamente semelhantes estiverem dentro de 5,0 mm um do outro, nessa situação deve-se medir a distância entre os bordos exteriores dos dois. Para efeitos de estadiamento, os resultados radiológicos podem ser utilizados para a categoria pT. [V,A]

Se tiver havido uma biópsia prévia por agulha que mostre uma área de invasão maior do que na amostra excisional, a maior dimensão do carcinoma invasivo na amostra anterior, se conhecida, deve ser utilizada para determinar a categoria T. Isto também se aplica se todo o tumor tiver sido removido por bióp-

sia prévia. O tamanho dos maiores focos nas duas amostras não deve ser adicionado em conjunto. [V,A]

Se tiver havido tratamento neoadjuvante prévio e não houver carcinoma invasivo, o cancro é classificado como ypTis se houver CDIS residual e ypT0 se não houver carcinoma remanescente.

### 1.4 Localização do tumor<sup>1</sup>

A localização do carcinoma invasivo/CDIS deve ser documentada para correlacionar com estudos prévios ou com futuras biópsias ou recidivas. A localização pode ser indicada por quadrante e/ou tendo em conta os ponteiros do relógio. [V,A]

A localização aproximada do tumor pode ser determinada numa mastectomia. Contudo, é por vezes difícil correlacionar exatamente com a posição *in vivo* devido a diferenças na forma como a peça seria posicionada na parede torácica (isto é, a elipse cutânea pode ser horizontal ou apontar para a axila). É útil localizar o carcinoma em relação ao local clínico ou de imagem, quando possível.

Se o doente foi submetido a terapêutica neoadjuvante e não há carcinoma invasivo residual, a localização do tumor refere-se à localização do carcinoma invasivo prévio (isto é, o leito tumoral).

### 1.5. Extensão do tumor (macroscópica e microscópica)<sup>2</sup>

Os cancros mamários podem invadir a pele supra-jacente ou a parede torácica, dependendo do seu tamanho e localização. A extensão para a pele e músculo é utilizada para a classificação AJCC (última edição - 8.ª edição)<sup>6</sup>, e estes achados podem ser utilizados para tomar decisões sobre o tratamento local. Se a pele ou o músculo fizerem parte de uma amostra, a sua presença deve ser sempre incluída na descrição macroscópica e a relação destas estruturas com o carcinoma deve ser relatada no diagnóstico final. [V,A] A extensão do CDIS é importante para determinar o tipo de cirurgia necessária para obter margens livres.

### 1.6. Invasão linfovascular<sup>2</sup>

A invasão linfovascular (ILV) está associada à recorrência local e à sobrevivência reduzida<sup>7-9</sup>. Distinguir os

vasos linfáticos dos vasos sanguíneos é difícil e não obrigatório. Documentar a presença de ILV dérmica é particularmente importante devido à sua forte associação com os achados clínicos de carcinoma mamário inflamatório. Reportar o *status* de ILV para os doentes com estádios IIA e IIB que têm uma dissecação dos gânglios linfáticos axilares (ALND) pode influenciar a utilização da Radioterapia. Foram propostos critérios estritos para o diagnóstico de ILV (Tabela 3). A ILV pode ser vista no estroma entre lóbulos não envolvidos e pode, por vezes, ser confundida com DCIS se as células preencherem completamente o espaço linfático. As recomendações da *St. Gallen International Expert Consensus Conference*<sup>10</sup> incluem recomendações baseadas na presença de ILV "extensa", mas não definem o termo "extensa". Há resultados contraditórios sobre o significado do número de focos de ILV<sup>7,8</sup>. Os patologistas podem reportar o número de focos ou o número de blocos com ILV como uma medida de extensão. Os critérios para identificação da invasão linfovascular encontram-se na Tabela 3.

TABELA 3. CRITÉRIOS PARA INVASÃO LINFOVASCULAR

1.	A invasão linfovascular deve ser diagnosticada fora da fronteira do carcinoma invasivo. A área mais comum para encontrar invasão linfovascular é dentro de 1 mm da borda do carcinoma.
2.	Os êmbolos tumorais normalmente não estão exatamente em conformidade com os contornos do espaço em que são encontrados. Em contraste, o carcinoma invasivo com artefacto de retração que imita a ILV terá exatamente a mesma forma.
3.	Os núcleos das células endoteliais devem ser vistos nas células que revestem o espaço.
4.	Os vasos linfáticos são frequentemente encontrados adjacentes aos vasos sanguíneos e muitas vezes circundam parcialmente um vaso sanguíneo.

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>2</sup>

### 1.7. (Micro)calcificações<sup>1-3</sup>

A presença de calcificações deve ser confirmada por radiografia da peça. O patologista deve certificar-se que a lesão responsável pelas calcificações foi examinada microscopicamente. A relação das calcificações radiológicas com o carcinoma invasivo e o CDIS deve ser indicada. [V,A]

Se as calcificações puderem ser vistas na radiografia da amostra, mas não nas secções histológicas iniciais, deve-se examinar níveis mais profundos. Se necessário, podem ser obtidas radiografias do(s) bloco(s) de parafina para detetar as calcificações remanescentes no(s) bloco(s).

Se as microcalcificações não puderem ser confirmadas por avaliação microscópica de rotina, a luz polarizada pode ser útil (os cristais de oxalato de cálcio são refratários e polarizáveis, mas geralmente claros ou amarelos em secções de H&E).

Em raras ocasiões, as calcificações não subsistem ao processamento tecidual ou à fixação prolongada em formalina.

Material tipo corpo estranho pode, por vezes, simular calcificações (por exemplo, fragmentos metálicos após cirurgia ou trauma).



### 1.8. Margens<sup>1,2</sup>

Sempre que possível, a peça deve ser orientada de modo a que o patologista identifique as margens cirúrgicas. Isto é particularmente importante para excisões inferiores à mastectomia total, em que pode ser necessário que o cirurgião faça a excisão de um tumor residual numa margem específica: superior, inferior, interna (medial), externa (lateral), profunda, superficial, mamilo. [V,A]

A identificação das margens cirúrgicas permite também medir a distância entre o carcinoma e margens específicas. Todas as margens identificáveis devem ser avaliadas quanto ao envolvimento por carcinoma, tanto em termos macroscópicos como microscópicos<sup>11</sup>.

A orientação da peça pode ser feita por suturas ou clips colocados na superfície da amostra ou por outros meios de comunicação entre cirurgião e patologista e deve ser documentada no relatório de patologia. As margens podem ser identificadas de várias maneiras, incluindo a utilização de tintas de várias cores, através da apresentação das margens em cassetes específicas, ou através do cirurgião que apresenta cada margem como uma amostra excisada separadamente. As tintas devem ser aplicadas cuidadosamente para evitar a penetração profunda na amostra e mistura das cores.

O envolvimento macroscópico ou microscópico das margens cirúrgicas por carcinoma invasivo ou CDIS deve ser anotado no relatório. Se a amostra for orientada, o(s) local(is) específico(s) de envolvimento também deve(m) ser comunicado(s). Sempre que possível, o patologista deve relatar a distância do tumor à margem microscópica mais próxima<sup>11</sup>. Se as margens forem amostradas em secções perpendiculares, o patologista deve relatar a distância do carcinoma invasivo e do CDIS até à margem mais próxima, sempre que possível. Devido ao padrão de crescimento do CDIS no sistema ductal, uma margem negativa, mas próxima, não garante a ausência do CDIS no tecido adjacente. [V,A]

A radiografia da peça é importante para avaliar a adequação da excisão. A compressão da amostra deve ser minimizada, uma vez que pode comprometer a capacidade de avaliar a distância do DCIS em relação à margem cirúrgica. Os dispositivos mecânicos de compressão devem ser utilizados com cautela e de preferência reservados para lesões não palpáveis que exijam esta técnica de imagem (por exemplo, microcalcificações). [V,A]

### 1.9. Gânglios linfáticos<sup>1,2</sup>

Os gânglios sentinela são identificados pelo cirurgião por captação de *radiotracer* ou corante ou ambos. São considerados gânglios sentinela se menos de seis gânglios forem removidos. O método de avaliação intra-operatório do gânglio sentinela (citologia, corte de congelação ou outro) deve sempre ser referido. [V,A]

Os gânglios linfáticos axilares podem ser removidos por ressecção em bloco do tecido axilar. Os gânglios linfáticos são divididos em níveis:

- › Nível I ▶ axila baixa: lateral à borda lateral do músculo peitoral menor;
- › Nível II ▶ axila média: entre a borda medial e lateral do músculo peitoral menor e os gânglios linfáticos interpeitorais?;
- › Nível III ▶ axila apical ou infraclavicular: medial à margem medial do músculo peitoral menor e inferior à clavícula.

Um cirurgião pode optar por remover 1 ou mais destes níveis. Os níveis I e II são normalmente removidos na dissecação axilar, sendo os gânglios de nível III apenas removidos se forem considerados suspeitos pelo cirurgião intra-operatoriamente. Os gânglios de nível III devem ser especificamente identificados, uma vez que existem categorias adicionais de estadiamento AJCC N para estes gânglios.

#### Como relatar os gânglios linfáticos - tamanho das metástases

As metástases são classificadas em 3 grupos:

- › Células tumorais isoladas (CTI) ▶ pequenos grupos de células não maiores do que 0,2 mm, ou células únicas, ou menos de 200 células numa única secção transversal. As CTI podem ser detetadas por histologia de rotina ou por métodos imunohistoquímicos (IHC). Os gânglios linfáticos contendo apenas CTI não são incluídos no número total de gânglios positivos quando se determina a categoria N;
- › Micrometástases ▶ medem mais de 0,2 mm, mas não mais de 2 mm, e/ou compreendem mais de 200 células numa única secção transversal. Se apenas estiverem presentes micrometástases, a categoria N é pN1mi. Se pelo menos 1 macrometástase estiver presente, os gânglios linfáticos com micrometástases são incluídos no número total de gânglios positivos quando se determina a categoria N;

- › As macrometástases medem mais de 2 mm;
- › Sempre que possível deve ser relatada a presença de extensão extracapsular das metástases.

### 1.10. Efeito do tratamento (informação específica para o relatório da peça com terapêutica prévia)

Os doentes podem ser tratados com terapia endócrina, quimioterapia ou radioterapia, antes da excisão cirúrgica (terapêutica neoadjuvante). A resposta do carcinoma invasivo à terapêutica é um fator de prognóstico importante para a sobrevivência global e período livre de doença. É necessária uma atenção especial para encontrar e avaliar o leito tumoral nestas peças<sup>12-14</sup>.

Numerosos sistemas de classificação foram desenvolvidos para avaliar a resposta terapêutica<sup>12,13</sup>. As instituições ou protocolos de tratamento podem exigir a avaliação por um destes sistemas. O estadiamento AJCC após o tratamento está também associado ao prognóstico. As categorias T e N determinadas após o tratamento são indicadas pelo prefixo yp.

Os carcinomas invasivos com uma menor resposta podem mostrar pouca ou nenhuma alteração no tamanho. Com maiores graus de resposta, o carcinoma mostra uma menor celularidade e pode estar presente como múltiplos focos de invasão. A categoria T (ypT) após terapêutica pós-neoadjuvante é baseada no maior foco de tumor residual, se presente. Outra forma de medir a doença residual é através da carga residual do cancro (*residual cancer burden* - RCB). O método RCB utiliza os princípios da amostragem patológica e dos relatórios que são também necessários para determinar com precisão a presença e a fase yp de qualquer doença residual após tratamento neoadjuvante. Assim, fornece um procedimento operacional normalizado para a avaliação prospetiva de peças pós-neoadjuvantes, requerendo apenas informações patológicas padronizadas, um tempo mínimo do patologista e sem custo adicional<sup>15-18</sup>.

Um sítio na Web (público) fornece vídeos educativos e materiais para patologistas, incluindo uma calculadora em linha para pontuação do índice RCB e classe RCB<sup>19</sup>.

A fibrose relacionada com o tratamento adjacente ao carcinoma invasivo residual não está incluída na dimensão máxima do ypT. O modificador "m" é utilizado para indicar que múltiplos focos de carcinoma invasivo estão presentes.

A inclusão de informação adicional, tal como a distância a que o carcinoma invasivo está presente (entre vários focos e das margens), o número de focos de carcinoma invasivo, ou o número de lâminas ou blocos com carcinoma invasivo, pode ser útil para estimar a extensão da doença residual.

A evidência de resposta ao tratamento nos gânglios linfáticos deve ser documentada (como fibrose e reação histiocitária), bem como o número de gânglios com estas alterações. [V,A]

Os casos sem carcinoma invasivo residual após terapia neoadjuvante são categorizados como ypTis se houver CDIS residual ou ypT0 se não houver cancro residual (não ypTX). Os casos categorizados como M1 antes da terapêutica neoadjuvante permanecem assim, isto é, permanecem no estágio IV, mesmo que haja uma resposta patológica completa.

Se negativo antes do tratamento, recomenda-se que os biomarcadores RE, RPg e HER2 sejam repetidos após o tratamento, uma vez que podem ocorrer alterações significativas devido à heterogeneidade do tumor e/ou devido a amostragem limitada antes do tratamento. [V,A]

Se não houver carcinoma invasivo residual presente na mama, o relatório pode ser utilizado para relatar CDIS residual e/ou carcinoma metastático nos gânglios linfáticos.

### 1.11. Biomarcadores<sup>20</sup>

Recomenda-se que os testes de recetores hormonais (RE e RPg) e HER2 sejam feitos em todos os carcinomas primários invasivos da mama e em tumores recorrentes ou metastáticos<sup>18,21-23</sup>. [V,A]

Se os recetores hormonais e HER2 forem ambos negativos numa biópsia, deve-se considerar repetir o teste numa amostra subsequente, particularmente, quando os resultados forem discordantes dos achados histopatológicos. Quando estão presentes múltiplos focos invasivos, o maior foco invasivo deve ser testado. Recomenda-se também testar carcinomas invasivos de menor dimensão se forem de tipo histológico diferente ou de grau superior. Outros biomarcadores são opcionais e não são atualmente recomendados para todos os carcinomas. O Ki-67, embora opcional, foi em 2021 aprovado pela FDA como "companion" teste para a administração de abemaciclib em cancro da mama precoce<sup>24</sup>. [V,A]

O tecido fresco não deve ser utilizado inicialmente para estudos especiais (por exemplo, perfil de expressão de RNA ou estudos de investigação), a menos que o carcinoma invasivo seja de tamanho suficiente para que a avaliação histológica e a avaliação dos RE, RPg, e HER2 não sejam comprometidas. [V,E]

A informação relativa à validação ou verificação do ensaio deve estar disponível no laboratório. Qualquer desvio dos métodos validados do laboratório deve(m) ser registado(s). Deverão ser utilizados e avaliados controlos positivos e negativos adequados. [V,A]

### 1.11.1. Recetores Hormonais: Estrogénios (RE) e Progesterona (RPg)

#### 1.11.1.1 Teste para os recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RPg):

**Racional:** O *status* dos recetores hormonais é determinado principalmente para identificar doentes que podem beneficiar de terapia hormonal<sup>21</sup>. Cerca de 75 a 80% dos cancros mamários invasivos são positivos para RE e RPg, incluindo quase todos os cancros bem diferenciados e a maioria dos cancros moderadamente diferenciados, e os estudos têm demonstrado um benefício substancial de sobrevivência com a terapia endócrina entre doentes com tumores RE-positivos.<sup>15</sup> Os verdadeiros carcinomas RE-negativos, RPg-positivos são extremamente raros<sup>25</sup>, mas as doentes com tais tumores são também consideradas elegíveis para terapia hormonal.

**Métodos:** O *status* dos recetores hormonais é mais frequentemente determinado em secções de tecido fixadas em formalina e incluídas em parafina por imunohistoquímica (IHC). Apenas a coloração nuclear é considerada positiva.

**Garantia de qualidade:** Há muitas variáveis teciduais e técnicas que podem afetar os resultados dos testes<sup>15,16,26</sup> e os ensaios devem ser validados para garantir a sua exatidão<sup>27</sup>. Os testes externos de proficiência para RE e RPg são ferramentas inestimáveis para ajudar a garantir que os ensaios funcionam como esperado, e estão disponíveis no mercado<sup>27</sup>.

**Resultados falso-negativos:** A não deteção de RE ou RPg é o maior problema com este ensaio porque os doentes podem não receber uma terapia eficaz. Para evitar resultados falso-negativos, os controlos internos e externos apropriados devem ser positivos. Quando

um tumor é negativo, é essencial que as células de controlo interno sejam avaliadas para assegurar que apresentam uma coloração positiva (como esperado). Se os controlos internos também forem negativos, o teste não deve ser comunicado como negativo, mas sim considerado indeterminado ("Não pode ser determinado"). O teste deve ser repetido em outro bloco ou amostra<sup>15</sup>. [V,A]

As razões para resultados falso-negativos incluem o seguinte:

- › Exposição das células tumorais ao calor/corrente elétrica (por exemplo, carcinomas transectados por cautério durante a cirurgia);
- › Tempo isquémico prolongado a frio, que pode resultar em degradação antigénica. Uma hora ou menos é preferível;
- › Sub ou sobrefixação; recomenda-se a fixação por pelo menos 6 horas em formalina tamponada, e a fixação prolongada pode também diminuir a imunoreatividade<sup>17,26,28</sup>;
- › Tipo de fixador: RE é degradado em fixadores ácidos tais como Bouin's e B-5; a formalina deve ser tamponada para garantir a gama de pH entre 7,0 e 7,4;
- › Descalcificação, que pode resultar em perda de imunoreatividade<sup>29</sup>;
- › Recuperação de antigénios não otimizada;
- › Tipo de anticorpo;
- › Coloração com hematoxilina forte que obscurece a coloração com diaminobenzidina fracamente positiva (DAB).

**Resultados falso-positivos:** Resultados falso-positivos ocorrem com menos frequência<sup>30</sup>. Algumas das razões para que isto aconteça são a utilização de um anticorpo impuro que reage cruzadamente com outro antigénio ou a má interpretação de células normais "aprisionadas" na área de tecido tumoral, ou de um componente *in situ* como carcinoma invasivo. Os testes falso-positivos também podem ser gerados por dispositivos de análise de imagem que contam erroneamente os núcleos corados em excesso.

Os resultados falso-negativos e falso-positivos podem ser reduzidos, prestando atenção ao seguinte:

- › Coloração de células epiteliais mamárias normais. As células epiteliais normais servem como um controlo interno positivo e devem ser sempre avaliadas. Se as células normais forem negativas, devem ser considerados estudos repetidos no mesmo espécime ou num espécime diferente. Se células normais não estiverem presentes e os

resultados dos testes forem negativos, os testes devem ser repetidos noutra amostra ou espécime subsequente. [V,A]

- › Os controlos externos, colocados na mesma lâmina (devem corar como esperado). Estes controlos ajudam a assegurar que os reagentes foram devidamente distribuídos na lâmina com a amostra clínica.
- › Correlação com o tipo e grau histológico do carcinoma. O estudo deve ser repetido se os resultados forem discordantes (por exemplo, carcinoma de baixo grau e RE-negativo). [V,A]

Diretrizes para a elaboração de relatórios:

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e o *College of American Pathologists* (CAP) emitiram

recomendações para a comunicação dos resultados dos ensaios imunohistoquímicos para RE e RPg (Tabela 4)<sup>15,20</sup>. [V,A]

Estudos que utilizam tanto o IHC, como o ensaio de *ligand binding*, sugerem que os doentes com níveis mais elevados de recetores hormonais têm uma maior probabilidade de resposta à terapia hormonal, mas a expressão tão baixa como 1% de coloração positiva tem sido, ainda assim associada a resposta clínica. Como resultado, as diretrizes recomendam a classificação de todos os casos com pelo menos 1% de células positivas como recetor positivo<sup>15</sup>. Para doentes com baixa expressão de RE (1% a 10% de células fracamente positivas), a decisão sobre terapia endócrina deve basear-se numa análise dos seus riscos e benefícios potenciais. [V,A]

TABELA 4. RELATÓRIO DOS RESULTADOS DOS TESTES DE RECETOR DE ESTROGÉNIO (RE) E RECETOR DE PROGESTERONA (RPG)

Resultado	Crítérios	Comentários
Positivo	Células tumorais imuno-reativas (≥1%)	Os carcinomas invasivos com 1 a 10% de coloração de células para RE (não RPg) são reportados como "fracamente positivo" e recomenda-se o seguinte comentário ao relatório:  "O cancro nesta amostra tem um nível baixo (1-10%) de expressão de RE por IHC. Existem dados limitados sobre o benefício global das terapias endócrinas para doentes com baixo nível (1-10%) de expressão de RE, mas atualmente sugerem um possível benefício, pelo que os doentes são considerados elegíveis para tratamento endócrino. Há dados que sugerem que os cancros invasivos com estes resultados são heterogéneos, tanto no comportamento, como na biologia, e têm frequentemente perfis de expressão genética mais semelhantes aos dos cancros RE negativos."  A designação "fracamente positivo" aplica-se apenas ao carcinoma invasivo, e não é utilizada para recetor de progesterona ou CDIS.
Negativo	Células tumorais imuno-reativas (<1%)	

Tabela adaptada do *College of American Pathologists* (CAP)<sup>20</sup>

**Definição de um resultado negativo:** As diretrizes ASCO/CAP recomendam que os carcinomas com <1% de células positivas sejam considerados negativos para as RE e RPg<sup>15</sup>. No sistema Allred (tabela 5), a sobrevivência dos doentes cujos carcinomas tinham uma pontuação de 2 (correspondente a <1% de células fracamente positivas) era semelhante à dos doentes cujos carcinomas eram completamente negativos para os RE<sup>28</sup>. [V,A]

Por conseguinte, uma pontuação de 2 foi considera-

da como um resultado negativo. Os carcinomas com <1% de células positivas e pontuações de intensidade de 2 ou 3 teriam uma pontuação total de 3 ou 4 e seriam considerados como positivos. Estes são carcinomas raros, e a sua resposta à terapia hormonal não foi especificamente estudada<sup>26,28</sup>.

**Quantificação de RE e RPg:** Os sistemas de quantificação podem utilizar apenas a proporção de células positivas ou podem incluir a intensidade da imuno-reatividade:

- › Número de células positivas: O número de células positivas pode ser comunicado como uma percentagem ou dentro de categorias discretas;
- › Intensidade: Refere-se ao grau de positividade nuclear (ou seja, de pálido a escuro). A intensidade pode ser afetada pela quantidade de proteína presente, bem como pelo anticorpo utilizado e pelo sistema de recuperação antigénico. Na maioria dos cancros, existe uma imunorreatividade heterogénea.

Existem dois métodos de quantificação do RE, usando tanto a intensidade, como a percentagem de células positivas, são a pontuação Allred<sup>28</sup> (Tabela 5) e a pontuação H<sup>31</sup> (Tabela 6). Os dois sistemas classificam os carcinomas em grupos semelhantes, mas não idênticos. Se forem utilizados anticorpos de alta afinidade com sistemas de deteção sensíveis, a maioria dos carcinomas será distribuída pe-

las categorias claramente positivas (pontuação 7 ou 8) ou claramente negativas (pontuação 0) pela pontuação de Allred<sup>32,33</sup>. Um pequeno grupo de carcinomas (<1% do total) apresenta níveis intermédios de imunorreatividade.

A quantificação também pode ser realizada utilizando a proporção de células positivas. Num estudo, os carcinomas foram pontuados como 0 (<1% positivos), 1 (1% a 25% positivos), 2 (>25% a 75% positivos), e 3 (>75% positivos). Os mesmos resultados foram obtidos quando pontuados por análise visual ou por análise de imagem. A proporção de células positivas correlacionou-se com os resultados do ensaio bioquímico e com o prognóstico. Num outro estudo, os carcinomas com pequeno número de células positivas (entre 1% e 10%) tiveram um prognóstico intermédio entre cancros sem ou com raras células positivas (<1%) e cancros com >10% de células positivas<sup>30</sup>.

TABELA 5. PONTUAÇÃO ALLRED\* PARA A AVALIAÇÃO DOS RECETORES DE ESTROGÉNIO E PROGESTERONA

Pontuação proporcional	Células positivas, %	Intensidade	Pontuação de intensidade
0	0	Nenhuma	0
1	<1	Fraca	1
2	1 a 10	Intermédia	2
3	11 a 33	Forte	3
4	34 a 66		
5	≥67		

\* A pontuação Allred combina a percentagem de células positivas e a intensidade do produto da reação na maior parte do carcinoma. As duas pontuações são somadas para uma pontuação final com 8 valores possíveis. As pontuações de 0 a 2 são consideradas negativas. As pontuações de 3 a 8 são consideradas positivas.

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>20</sup>

TABELA 6. PONTUAÇÃO H PARA A AVALIAÇÃO DOS RECETORES DE ESTROGÉNIO E PROGESTERONA

Cálculo da pontuação H		
Sinal celular	Percentagem (%) de células	Valor multiplicado
Células sem sinal		% x 0 = 0
Células com sinal fraco		% x 1 =
Células com sinal moderado		% x 2 =
Células com sinal forte		% x 3 =
<b>Pontuação total =</b>		

\*A pontuação H é determinada multiplicando a percentagem de células que demonstram cada intensidade (pontuadas de 0 a 3) e adicionando os resultados.<sup>31</sup> Há 300 valores possíveis. Neste sistema, <1% de células positivas é considerado como um resultado negativo.

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>20</sup>

### 1.11.2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)

#### 1.11.2.1 Teste para HER2 (ERBB2):

**Racional:** Um subgrupo de carcinomas da mama (aproximadamente 15% a 20%) sobre-expressa o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), nomenclatura HUGO (*Human Genome Organisation*): ERBB2). A sobreexpressão da proteína é geralmente devida à amplificação genética. O *status* do HER2 é avaliado principalmente para determinar a elegibilidade do doente para a terapia anti-HER2. Pode identificar doentes que têm um maior benefício da terapêutica adjuvante baseada em antraciclinas.

**Métodos:** O *status* do HER2 pode ser determinado em tecidos fixados em parafina, através de dois métodos: IHC, que avalia a expressão proteica na membrana das células tumorais, ou hibridização *in situ* (ISH), que avalia o número de cópias do gene HER2. Quando tanto a IHC como ISH são realizadas no mesmo tumor, os resultados devem ser correlacionados. A razão mais provável para uma discrepância é que um dos ensaios está incorreto, mas num pequeno número de casos pode haver sobreexpressão de proteínas sem amplificação, amplificação sem sobreexpressão de proteínas, ou marcada heterogeneidade intratumoral.

#### › IHC

Recomenda-se que o tecido seja fixado em formalina tamponada a 10% durante pelo menos 6 horas, a menos que outro fixador tenha sido validado. Testes externos de proficiência para HER2 estão disponíveis comercialmente. [V,A]

#### Os resultados falso-positivos da IHC para o HER2 podem dever-se a:

- › Artefacto de borda. Isto é geralmente visto nas biópsias, onde as células perto das margens do tecido coram mais forte do que no centro, possivelmente, porque os anticorpos se acumulam nas bordas dos tecidos. Os espécimes com uma coloração mais forte na borda do tecido devem ser interpretados com cautela;
- › A positividade citoplasmática, que pode obscurecer a coloração da membrana e dificultar a interpretação;
- › *Overstaining* (forte coloração da membrana das células normais). Pode dever-se à titulação inadequada de anticorpos (concentração demasiado elevada);

- › Interpretação incorreta do CDIS. O CDIS de alto grau é frequentemente positivo para HER2. Em casos com DCIS extenso relativamente a carcinoma invasivo (particularmente carcinoma microinvasivo), a pontuação HER2 pode ser erroneamente feita no componente CDIS. Deve ter-se o cuidado de pontuar apenas o componente invasivo.

#### Os resultados do IHC falso-negativo para o HER2 podem dever-se a:

- › Tempo prolongado de isquemia fria;
- › Heterogeneidade tumoral. Quando um resultado negativo é encontrado, mas apenas uma pequena amostra de biópsia foi testada, devem ser considerados testes repetidos numa amostra subsequente com uma área maior de carcinoma, particularmente se o tumor tiver características associadas à positividade do HER2 (ou seja, grau tumoral 2 ou 3, expressão RPg fraca ou negativa, aumento do índice de proliferação);
- › Titulação inadequada de anticorpos (concentração demasiado baixa).

#### Os resultados falso-negativos e falso-positivos podem ser reduzidos, prestando atenção ao seguinte:

- › Controlos de tecidos. Os controlos externos devem corar como esperado. Não existem controlos internos normais para a avaliação da proteína HER2 pelo IHC;
- › Correlação com resultados histológicos e outros biomarcadores. Se o teste HER2 for negativo por IHC, mas o tumor tiver características associadas à positividade HER2 (ver acima), a repetição do teste por ISH deve ser considerada.

**Diretrizes para a elaboração de relatórios:** A ASCO e o CAP emitiram recomendações para a comunicação dos resultados dos testes HER2 por IHC (Tabela 7)<sup>34</sup>.

TABELA 7. COMUNICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES HER2 POR IMUNOHISTOQUÍMICA (IHC)

Resultado	Critérios
Negativo (pontuação 0)	Nenhuma coloração observada ou Coloração da membrana que está incompleta e é tênue/ /pouco perceptível e em menos de $\leq 10\%$ de células tumorais
Negativo (pontuação 1+)	Coloração incompleta da membrana que é tênue/pouco perceptível e dentro de $>10\%$ das células tumorais*
Equívoco (pontuação 2+) †	Coloração completa da membrana fraca a moderada em $>10\%$ das células tumorais ou Coloração completa da membrana que é intensa, mas dentro de $\leq 10\%$ de células tumorais*
Positivo (pontuação 3+)	Coloração completa da membrana que é intensa e $>10\%$ das células tumorais*

\* Prontamente apreciado utilizando uma objetiva de baixa ampliação e observado dentro de uma população homogênea e contígua de células tumorais invasivas.

† Deve ser feito teste reflexo (mesma amostra usando ISH) ou um novo teste (nova amostra se disponível, usando IHC ou ISH).

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>20</sup>

### ISH

A hibridização *in situ* de fluorescência (FISH), a hibridização *in situ* cromogénica (CISH), e os estudos de hibridização *in situ* com adição de prata (SISH) para HER2 determinam a presença ou ausência de amplificação genética. Alguns ensaios utilizam uma única sonda para determinar o número de cópias do gene HER2 presentes, mas a maioria dos ensaios inclui também uma sonda de enumeração cromossômica (CEP17) para determinar a razão entre os sinais HER2 e as cópias do cromossoma 17. Embora 10 a 50% dos carcinomas da mama tenham mais de duas cópias CEP17, apenas 1 a 2% dos carcinomas apresentam uma polissomia verdadeira (ou seja, duplicação de todo o cromossoma).

A não obtenção de resultados com ISH pode ser devida ao seguinte:

- › Fixação prolongada em formalina ( $>1$  semana)<sup>35</sup>;
- › Fixação em fixadores não-formalina<sup>36</sup>;
- › Procedimentos ou fixação envolvendo ácido (por exemplo, descalcificação) podem degradar o ADN<sup>37</sup>;
- › Tratamento insuficiente de protease do tecido;
- › Testes externos de proficiência para HER2 pelo ISH estão igualmente disponíveis comercialmente.

**Diretrizes para a elaboração de relatórios:** A ASCO e o CAP emitiram recomendações para a comunicação dos resultados dos testes HER2 pelo ISH (Tabelas 8 e 9)<sup>1</sup>.

#### Definições do Grupo de Sonda Dupla ISH:

Grupo 1 = relação HER2/CEP17  $\geq 2.0$ ;  $\geq 4.0$  Sinais HER2/célula

Grupo 2 = relação HER2/CEP17  $\geq 2.0$ ;  $< 4.0$  sinais HER2/célula

Grupo 3 = relação HER2/CEP17  $< 2.0$ ;  $\geq 6.0$  Sinais HER2/célula

Grupo 4 = relação HER2/CEP17  $< 2.0$ ;  $\geq 4.0$  e  $< 6.0$  sinais HER2/célula

Grupo 5 = relação HER2/CEP17  $< 2.0$ ;  $< 4.0$  sinais HER2/célula

TABELA 8. RESULTADOS DOS TESTES DE HER2 POR HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU* (ENSAIO DE SONDA ÚNICA)

Resultado	Critérios (ensaio de sonda única)
Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Número médio de cópias HER2 &lt;4,0 sinais/célula</li> <li>› Número médio de cópias HER2 <math>\geq 4,0</math> e &lt;6,0 sinais/célula e IHC 0, 1+ ou 2+ simultâneos</li> <li>› Número médio de cópias HER2 <math>\geq 4,0</math> e &lt;6,0 sinais/célula e sonda dupla simultânea ISH Grupo 5</li> </ul>
Positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Número médio de cópia HER2 <math>\geq 6,0</math> sinais/célula</li> <li>› Número médio de cópias HER2 <math>\geq 4,0</math> e &lt;6,0 sinais/célula e IHC 3+ concorrente</li> <li>› Número médio de cópias HER2 <math>\geq 4,0</math> e &lt;6,0 sinais/célula e sonda dupla concorrente Grupo ISH 1</li> </ul>

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>20</sup>

TABELA 9. RELATÓRIO DOS RESULTADOS DOS TESTES HER2 POR HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU* (ENSAIO DE SONDA DUPLA)<sup>20</sup>

Resultado	Critérios (ensaios de sonda dupla)
Negativo	› Grupo 5
Negativo* (ver comentário)	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Grupo 2 e IHC concorrente 0-1+ ou 2+</li> <li>› Grupo 3 e IHC concorrente 0-1+</li> <li>› Grupo 4 e IHC concorrente 0-1+ ou 2+</li> </ul>
Positivo*	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Grupo 2 e IHC concorrente 0-1+ ou 2+</li> <li>› Grupo 3 e IHC concorrente 0-1+</li> <li>› Grupo 4 e IHC concorrente 0-1+ ou 2+</li> </ul>
Positivo	› Grupo 1

\*Para os Grupos 2-4 os resultados finais do ISH baseiam-se na revisão simultânea do IHC, com recontagem do teste ISH por um segundo revisor se o IHC for 2+ (por recomendações de atualização CAP/ASCO de 2018).

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>20</sup>

Comentários para os Grupos 2, 3 e 4:

› **Comentário para resultado negativo Grupo 2:** A evidência é limitada sobre a eficácia da terapêutica-alvo HER2 no pequeno subconjunto de casos com rácio HER2/CEP17  $\geq 2,0$  e um número médio de cópias HER2 <4,0/célula. Na primeira geração de ensaios de trastuzumab adjuvante, os doentes deste subgrupo que foram aleatorizados para o braço trastuzumab não pareciam obter uma melhoria na sobrevida global ou livre de doenças, mas houve muito poucos casos deste tipo para tirar conclusões definitivas. A expressão IHC para HER2 deve ser utilizada para complementar

o ISH e definir o *status* de HER2. Se o resultado da IHC não for 3+ positivo, recomenda-se que a amostra seja considerada HER2 negativa devido ao baixo número de cópias HER2 por ISH e à falta de sobreexpressão de proteínas. [V,A]

› **Comentário para resultado negativo Grupo 3:** Não existem dados suficientes sobre a eficácia da terapêutica-alvo para HER2 em casos com rácio HER2 <2,0 na ausência de sobreexpressão de proteínas, porque tais doentes não foram elegíveis para a primeira geração de ensaios clínicos de trastuzumab adjuvante. Quando os resultados



simultâneos de IHC forem negativos (0-1+), recomenda-se que a amostra seja considerada negativa para HER2.

- › **Comentário para Resultado negativo Grupo 4:** É incerto se doentes com sinais/células HER2 médios  $\geq 4,0$  e  $< 6,0$  e rácio HER2/CEP17  $< 2,0$  beneficiam de terapêutica-alvo para HER2 na ausência de sobreexpressão de proteínas (IHC 3+). Se o resultado da amostra estiver próximo do limiar do rácio ISH para positivo, há uma grande probabilidade de que a repetição dos testes resulte em resultados diferentes apenas por acaso. Por conseguinte, quando os resultados do IHC não forem 3+ positivos, recomenda-se que a amostra seja considerada HER2 negativa sem testes adicionais na mesma amostra. [V,A]

Questões importantes na interpretação da ISH:

- › **Identificação de carcinoma invasivo** - um patologista deve identificar na lâmina de hematoxilina e eosina (H&E) ou HER2 IHC a área de carcinoma invasivo a ser avaliada pelo ISH.
- › **Identificação do CDIS associado** - Em alguns casos, o CDIS mostrará a amplificação genética, enquanto que o carcinoma invasivo associado não o fará. A análise do ISH deve ser realizada sobre o carcinoma invasivo.

Alguns cancros têm um baixo nível de expressão HER2, determinado por resultados equívocos tanto pela análise IHC como ISH. Os testes repetidos podem ser úteis para excluir possíveis problemas técnicos com os ensaios, mas muitas vezes não resultam em resultados definitivos positivos ou negativos.

Tanto o número de genes HER2 como o rácio de HER2/CEP17 podem ser utilizados para determinar a presença de amplificação. Na maioria dos carcinomas, ambos os métodos dão o mesmo resultado. Em casos invulgares, os dois métodos dão resultados diferentes, geralmente devido à variação do número de sinais CEP17. Alguns estudos demonstraram que as anomalias do cromossoma 17 podem levar a alterações da razão HER2/CEP17, podendo conduzir a resultados ISH equívocos ou incorretos.<sup>38</sup> Nesses casos, o número de cópia genética pode ser um reflexo mais preciso do estado HER2. Se houver uma segunda população contígua de células com sinais/células HER2 aumentadas, e esta população celular consistir em mais de 10% de células tumorais na lâmina (definida pela análise de imagem ou pela estimativa visual da lâmina ISH ou IHC), deve também ser feita uma contagem separada de pelo me-

nos 20 células não sobrepostas dentro desta população celular e também relatada. Uma contagem geral aleatória não é apropriada nesta situação.

### 1.10.3. Ki67

Ki67 é uma proteína nuclear encontrada em todas as fases do ciclo celular e é um marcador da proliferação celular. O anticorpo monoclonal MIB-1 é o anticorpo mais comumente utilizado para avaliar o Ki67 em secções de tecido fixadas em formol e incluídas em parafina. A percentagem de células tumorais positivas para Ki67, determinada por IHC, é frequentemente utilizada para estratificar os doentes em grupos de bom e mau prognóstico, mas existe uma falta de consenso sobre a pontuação, a definição de baixa *versus* alta expressão, um ponto de corte apropriado para a positividade, ou qual a parte do tumor que deve ser pontuada (exemplo: frente invasiva, pontos quentes, média geral)<sup>39</sup>. Existe também uma escassez de dados sobre os efeitos das variáveis pré-analíticas (exemplo: tempo isquémico, duração da fixação, recuperação de antigénios) na coloração de Ki67. Por estas razões, o teste de rotina dos cancros mamários para expressão de Ki67 não é obrigatório nem pela ASCO nem pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), mas já foi aprovado como "companion test" pela FDA para a prescrição de amebaciclib em carcinoma precoce da mama<sup>24</sup>. Quando avaliado, é sugerido o uso das orientações do *The International Ki67 Working Group*<sup>40</sup>. [V,A]

## 2. CARCINOMA INTRADUCTAL OU CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)<sup>1</sup>

O CDIS associado ao carcinoma invasivo aumenta o risco de recidiva local para as mulheres submetidas a cirurgia conservadora da mama. É mais importante relatar as características do CDIS quando a doença in situ é predominante (por exemplo, casos de CDIS com microinvasão ou CDIS extensivo associado ao carcinoma T1a). Se o CDIS for um componente mínimo do carcinoma invasivo, as características do CDIS têm menos relevância clínica. A extensão do CDIS não tem importância prognóstica nas amostras de mastectomia. Portanto, a maioria dos elementos reportados para o CDIS são opcionais. No entanto, o relatório de patologia deve especificar se o CDIS extenso está presente.

**Padrão arquitetural do CDIS:** O padrão arquitetural tem sido tradicionalmente relatado para o CDIS. Contudo, o grau nuclear e a presença de necrose são mais preditivos da evolução clínica.

Grau nuclear do CDIS<sup>1,2</sup> : O grau nuclear do CDIS é determinado com base em 6 características morfológicas (Tabela 10).

TABELA 10. GRAU NUCLEAR DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS)

Característica	Grau 1 (baixo)	Grau 2 (intermédio)	Grau 3 (alto)
Pleomorfismo	Monótono (monomórfico)	Intermediário	Marcadamente pleomórfico
Tamanho	1,5 a 2 x o tamanho de um glóbulo vermelho normal ou de um núcleo de célula epitelial de ducto normal	Intermediário	>2,5x o tamanho de um glóbulo vermelho normal ou de um núcleo de células epiteliais de um ducto normal
Cromatina	Cromatina geralmente difusa, finamente dispersa	Intermediário	Normalmente vesicular com distribuição irregular de cromatina
Nucléolos	Apenas ocasional	Intermediário	Proeminente, muitas vezes múltiplo
Mitoses	Apenas ocasional	Intermediário	Pode ser frequente
Orientação	Polarizado para espaços luminiais	Intermediário	Normalmente não polarizado em direção ao espaço luminal

Tabela adaptada do *College of American Pathologists (CAP)*<sup>2</sup>

### 3. CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA (TNM)<sup>1,2</sup>

O sistema de estadiamento de TNM, elaborado em colaboração pelo AJCC e UICC, é o recomendado<sup>41-45</sup>.

A classificação de T, N, e M baseada em dados anátomo-patológicos é denotada pela utilização de um prefixo "p" (pT, pN, pM)<sup>1-3</sup>.

**T patológico (pT):** A avaliação patológica do tumor primário (pT) é geralmente baseada na ressecção do tumor primário geralmente a partir de uma única amostra. A ressecção do tumor com várias remoções parciais na mesma operação ou em operações separadas requer um esforço com estimativas razoáveis do tamanho e extensão do tumor para atribuir a categoria correta ou mais elevada de pT. Nesta situação, os resultados de imagem podem ser utilizados para a determinação do tamanho patológico (pT). Em raras ocasiões, o tamanho do tumor é obtido a partir de uma amostra prévia de biópsia com agulha, uma vez que o tumor na "core" pode ser maior do que o tumor na amostra de excisão. O CDIS é classificado como pTis.

Definição AJCC/UICC de carcinoma inflamatório (T4d): O carcinoma inflamatório é uma entidade clínico-patológica caracterizada por eritema difuso e edema (pele de laranja) envolvendo um terço ou mais da pele da mama. As alterações cutâneas são devidas ao linfedema causado por embolias tumorais dentro dos vasos linfáticos da derme, que pode ou não ser óbvio numa pequena biópsia de pele. No entanto, é ainda necessário um diagnóstico de tecido para demonstrar um carcinoma invasivo no parênquima mamário subjacente ou pelo menos nos vasos linfáticos da derme, bem como para determinar os biomarcadores RE, RPg e HER2. Os êmbolos tumorais nos vasos linfáticos da derme sem as alterações clínicas cutâneas descritas acima não permitem qualificar o caso como carcinoma inflamatório. Os cancros mamários localmente avançados que invadem diretamente a derme ou ulceram a pele sem as alterações clínicas cutâneas também não se qualificam como carcinoma inflamatório. As raras situações que apresentam todas as características do carcinoma inflamatório, mas em que as alterações cutâneas envolvem menos de um terço da pele, devem ser classificadas pelo tamanho e extensão do carcinoma subjacente.

**N patológico (pN):** A avaliação patológica dos gânglios linfáticos regionais (pN) requer idealmente a ressecção de um número mínimo de seis gânglios linfáticos para assegurar que há uma amostra suficiente para identificar os gânglios positivos, se presentes. O número recomendado geralmente não se aplica nos casos onde o gânglio sentinela tenha sido aceite como exato para definir o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais e tenha sido realizado um procedimento de gânglio sentinela. Pelo menos um gânglio com presença ou ausência de cancro documentado por exame anátomo-patológico é necessário para a classificação do N patológico.

MX foi removida do sistema TNM - AJCC/UICC. M0 patológico é um conceito indefinido, e a categoria "pM0" não deve ser utilizada. A classificação patológica da ausência de metástases distantes só pode ser feita na autópsia. Os casos com uma biópsia de um local de metastização mostrando CTI como células tumorais circulantes (CTCs) ou células tumorais disseminadas (CTD), ou micrometástases na medula óssea detetadas por IHC ou técnicas moleculares, são classificados como M0(i+) para indicar o significado prognóstico incerto destes achados, e para classificar o estadiamento de acordo com o TNM.

**M patológico (pM):** A atribuição patológica da presença de metástases (pM1) requer confirmação histológica do cancro no local metastático. A designação

#### REFERÊNCIAS

1. Fitzgibbons PL, Connolly JL. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast Version: 4.4.0.0. College of American Pathologists 2021;
2. Fitzgibbons PL, Connolly JL. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast Version: 4.5.0.1. College of American Pathologists 2021;
3. Fitzgibbons PL, Connolly JL. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast Version: 1.1.1.1. College of American Pathologists 2021;
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Breast Tumours. 5th Edition. WHO Classification of Tumours; 2019.
5. Bonert M, Tate AJ. Mitotic counts in breast cancer should be standardized with a uniform sample area. *BioMedical Engineering OnLine* 2017;16(1):28.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al.*, editors. AJCC Cancer Staging Manual. Eight Edition. Springer; 2017.
7. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, *et al.* Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Annals of Oncology* 2007;18(10):1632-40.
8. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, *et al.* Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *The Journal of Pathology* 2011;223(3):358-65.
9. Recht A, Comen EA, Fine RE, *et al.* Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(36):4431-42.
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22(8):1736-47.
11. Morrow M, van Zee KJ, Solin LJ, *et al.* Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical Radiation Oncology* 2016;6(5):287-95.
12. Sahoo S, Lester SC. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy: An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009;133(4):633-42.
13. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13(1):38-48.
14. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007;50(4):409-17.
15. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2020;144(5):545-63.

16. Yaziji H, Taylor CR, Goldstein NS, *et al.* Consensus Recommendations on Estrogen Receptor Testing in Breast Cancer By Immunohistochemistry. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2008;16(6):513-20.
17. Allred DC. Problems and Solutions in the Evaluation of Hormone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(15):2433-5.
18. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, *et al.* Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16(3):310-20.
19. Symmans WF, Wei C, Gould R, *et al.* Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(10):1049-60.
20. Fitzgibbons P, Connolly J. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast Version: 1.4.1.1. College of American Pathologists 2021;
21. Harris L, Fritsche H, Mennel R, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(33):5287-312.
22. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 Receptor Discordance Between Primary Breast Cancer and Metastasis. *The Oncologist* 2010;15(11):1164-8.
23. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2011;15(1):21-30.
24. Raheem F, Ofori H, Simpson L, Shah V. Abemaciclib: The First FDA-Approved CDK4/6 Inhibitor for the Adjuvant Treatment of HR+ HER2- Early Breast Cancer. *Annals of Pharmacotherapy* 2022;106002802110733.
25. Chan M, Chang MC, González R, *et al.* Outcomes of Estrogen Receptor Negative and Progesterone Receptor Positive Breast Cancer. *PLOS ONE* 2015;10(7):e0132449.
26. Arber DA. Effect of Prolonged Formalin Fixation on the Immunohistochemical Reactivity of Breast Markers. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2002;10(2):183-6.
27. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond MEH, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for Validating Estrogen and Progesterone Receptor Immunohistochemistry Assays. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2010;134(6):930-5.
28. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(5):1474-1474.
29. Arber JM. Effect of Decalcification and Fixation in Paraffin-Section Immunohistochemistry. *Applied Immunohistochemistry* 1996;4.
30. Viale G, Regan MM, Maiorano E, *et al.* Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(25):3846-52.
31. McCarty Jr K, Miller L, Cox E, Konrath J, McCarty Sr K. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109(8):716-21.
32. Collins LC, Botero ML, Schnitt SJ. Bimodal Frequency Distribution of Estrogen Receptor Immunohistochemical Staining Results in Breast Cancer. *American Journal of Clinical Pathology* 2005;123(1):16-20.
33. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered. *American Journal of Clinical Pathology* 2005;123(1):21-7.
34. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2018;142(11):1364-82.
35. Selvarajan S, Bay B-H, Choo A, *et al.* Effect of Fixation Period on HER2/neu Gene Amplification Detected by Fluorescence In Situ Hybridization in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2002;50(12):1693-6.
36. Willmore-Payne C, Metzger K, Layfield LJ. Effects of Fixative and Fixation Protocols on Assessment of Her-2/neu Oncogene Amplification Status by Fluorescence In Situ Hybridization. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2007;15(1):84-7.
37. Brown RSD, Edwards J, Bartlett JW, Jones C, Dogan A. Routine Acid Decalcification of Bone Marrow Samples Can Preserve DNA for FISH and CGH Studies in Metastatic Prostate Cancer. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2002;50(1):113-5.
38. Gunn S, Yeh I-T, Lytvak I, *et al.* Clinical array-based karyotyping of breast cancer with equivocal HER2 status resolves gene copy number and reveals chromosome 17 complexity. *BMC Cancer* 2010;10(1):396.
39. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(22):1656-64.

- 40.** Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2021;113(7):808-19.
- 41.** Amin MB, Greene FL, Edge SB, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67(2):93-9.
- 42.** Connolly JL. Changes and Problematic Areas in Interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition, for Breast Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2006;130(3):287-91.
- 43.** Singletary SE, Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2006;56(1):37-47.
- 44.** Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells. *Cancer* 2003;98(12):2740-1.
- 45.** Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>. 8th Edition.

**BIÓPSIA MAMÁRIA (ITENS MÍNIMOS A RELATAR):**

Número do Exame: .....  
 Apellidos: ..... Nome próprio: ..... Data de nascimento: .....  
 Sexo: ..... Hospital: ..... Número do processo: .....  
 Data da colheita: ..... Data da receção da amostra: ..... Data do relatório: .....  
 Patologista: ..... Médico assistente: .....

• **Lateralidade:** Esquerda  Direita

• **Quadrante:** QSE  QIE   
 QSI  QII   
 Retroareolar  TQ   
 Outro: .....

• **Número de fragmentos:** ..... (informados pelo radiologista)

• **Tipo de biópsia:**

Biópsia por agulha ("core"), sem ser assistida por vácuo   
 Assistida por vácuo (excisional)   
 Assistida por vácuo (diagnóstica)   
 Assistida por vácuo (SOE)

• **Calcificação presente na radiografia dos fragmentos?** Sim  Não  Não aplicável

• **Carcinoma invasivo:** Presente  Não identificado

Tipo histológico<sup>1</sup>: De acordo com a classificação da OMS (5.ª edição 2019)

Grau histológico de Nottingham<sup>2,3</sup> 1  2  3  Não avaliável

\*Componente do grau (túbulos, mitoses e pleomorfismo) - opcional

Número fragmentos envolvidos por carcinoma invasivo: (obrigatório no vácuo e opcional no "core")

Maior foco de carcinoma invasivo (extensão linear em mm): (obrigatório no vácuo e opcional no "core")

• **Carcinoma *in situ*:** Não identificado  Presente

Tipo histológico<sup>1</sup>: Ductal  Lobular  Outro

Grau nuclear<sup>4</sup>: Alto  Intermédio  Baixo  Não avaliável

Padrão arquitetural (opcional)

Necrose: Presente  Ausente

Calcificações: Presente  Ausente

N.º de fragmentos envolvidos por carcinoma *in situ* (obrigatório no vácuo e opcional no "core")

- Classificação B (EUBCS<sup>5,6</sup>) (opcional):
- B1 (Normal)
- B2 (Benigno)
- B3 (Potencial de malignidade incerta com atipia epitelial)
- B3 (Potencial de malignidade incerta com atipia epitelial)
- B4 (Suspeito)
- B5a (Carcinoma *in situ*)
- B5b (carcinoma invasivo)
- B5c (Malignidade não avaliável)

(A Classificação B é solicitada nos serviços auditados pela EUSOMA)<sup>7</sup>

#### AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES (CARCINOMA INVASIVO):

- **Receptores Estrogénios:** Negativo (< 1%)  Positivo (≥ 1%)   
 Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10% 91-100%)  
 Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte   
 Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente
- **Receptores Progesterona:** Negativo (< 1%)  Positivo (≥ 1%)   
 Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10% 91-100%)  
 Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte   
 Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente
- **HER2:**  
 Imunohistoquímica (IHQ): 0  1+  2+  3+  Inconclusivo  Não avaliado   
 FISH/CISH/SISH: Não efetuado  Efetuado   
*Ratio:* .....  
 HER2 número de cópias: ..... Centrómero do cromosoma 17 número de cópias: .....  
*Status:* Amplificado  Não-amplificado
- **Ki67:** Positivo em ..... % das células neoplásicas do carcinoma invasivo (opcional).  
 Codificação: Topografia ..... Morfologia .....

#### CONDIÇÕES TÉCNICAS:

**Dia e hora de imersão em formol:** .....

**Dia e hora de saída de formol:** .....

#### Anticorpos utilizados\*:

RE: Plataforma:  
 RPg: Plataforma:  
 HER2: Plataforma:  
 Ki67: Plataforma:

**Hibridização *in situ* (ISH):**

Tipo de Teste/fornecedor\*:

\*Opcional no relatório e obrigatório manter registo.

Data do relatório: ..... Patologista: .....



**PEÇA MAMA SEM TERAPÊUTICA PRÉVIA (ITENS MÍNIMOS A RELATAR)**

Número do Exame: .....  
 Apellidos: ..... Nome próprio: ..... Data de nascimento: .....  
 Sexo: ..... Hospital: ..... Número do processo: .....  
 Data da colheita: ..... Data da receção da amostra: ..... Data do relatório: .....  
 Patologista: ..... Médico assistente: .....

- **Lateralidade:** Esquerda  Direita
- **Tipo de peça cirúrgica:** .....
- **Tipo de amostragem axilar:** .....  
 Gânglio Sentinela  Amostragem axilar  Dissecção axilar

**MACROSCOPIA**

- **Peso da peça cirúrgica:** ..... g.
- **Dimensões da peça cirúrgica:** .....mmx .....mmx .....mm.
- **Referências de orientação presentes na peça:** .....
- **Peça radiografada (opcional):** Sim  Não
- **Local de biópsia prévia/marcado identificado:** Sim  Não
- **Multifocalidade:** Sim  Não  Número de focos .....

**MICROSCOPIA****1. Lesões malignas**

- **Carcinoma invasivo:** Presente  Ausente

Dimensões (3 dimensões em mm): .....mmx.....mmx.....mm.

Extensão: Unifocal  Multifocal  Multicêntrico

Localização: QSE  QSI  QIE  QII  Retromamilar

Tipo histológico<sup>1</sup>: De acordo com a classificação da OMS (5.ª edição 2019)

Grau histológico de Nottingham<sup>2,3</sup>  1  2  3 Não avaliável

Componente do grau (túbulos, mitoses e pleomorfismo) - opcional

Celularidade (pós-terapêutica): ..... %

Invasão linfo-vascular: Presente  Ausente

• **Carcinoma microinvasivo:** Presente  Ausente

• **Carcinoma *in situ*:** Presente  Ausente

Tipo histológico <sup>1</sup> :	Ductal <input type="checkbox"/>	Lobular <input type="checkbox"/>	Outro <input type="checkbox"/>
Grau nuclear <sup>4</sup> :	Alto <input type="checkbox"/>	Intermédio <input type="checkbox"/>	Baixo <input type="checkbox"/> Não avaliável <input type="checkbox"/>
Padrão arquitetural (opcional):			
Necrose:	Presente <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	
Calcificações:	Presente <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	
Extensão do componente intraductal (mm): .....			
Doença de Paget:	Presente <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	

## 2. Estado das margens cirúrgicas

• **Especificar as margens mais próximas até 5 mm.**

• **Medidas de todas as margens (opcional).**

## 3. Gânglios linfáticos

• **Gânglio(s) Sentinela:** Sim  Não  Número de gânglios: .....

Método de avaliação intra-operatória: Citologia  Corte de congelação  Outro  .....

Macrometastases: (.....mm da maior). Micrometastases: (.....mm da maior) CTI: .....

• **Disseção axilar:** Não  Sim  Número de gânglios: .....

Número de gânglios positivos: .....

Extensão extra-capsular: Presente  Ausente

Macrometastases: (.....mm da maior). Micrometastases: (.....mm da maior) CTI: .....

• **Outros gânglios linfáticos presentes:** Sim  Não  Local: .....

## 4. Lesões benignas

5. **TNM** (AJCC, usar última edição):

## AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES:

**Retestar RE e/ou HER2, se negativos na biópsia**

• **Recetores de Estrogénios:** Negativo (< 1%)  Positivo (≥ 1%)

Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10%-91-100%)

Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte

Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente

• **Recetores de Progesterona:** Negativo (< 1%)  Positivo (≥ 1%)

Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10% 91-100%)

Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte

Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente

• **HER2:**

Imunohistoquímica (IHQ): 0  1+  2+  3+  Não avaliado

FISH/CISH/SISH: Não efetuado  Efetuado

Ratio: .....

HER2 número de cópias.: ..... Centrómero do cromosoma 17 número de cópias.: .....

Status: Amplificado  Não-amplificado

• **Ki67:** Positivo em ..... % das células neoplásicas do carcinoma invasivo (opcional).

Codificação: Topografia ..... Morfologia .....

**CONDIÇÕES TÉCNICAS:**

**Dia e hora de imersão em formol:** .....

**Dia e hora de saída de formol:** .....

**Anticorpos utilizados\*:**

RE: Plataforma:

RPg: Plataforma:

HER2: Plataforma:

Ki67: Plataforma:

**Hibridização *in situ* (ISH):**

ISH HER2:

Tipo de Teste/fornecedor:

Data do relatório: ..... Patologista: .....

## PEÇA MAMA COM TERAPÊUTICA PRÉVIA (ITENS MÍNIMOS A RELATAR)

Número do Exame: .....  
 Apelidos: ..... Nome próprio: ..... Data de nascimento: .....  
 Sexo: ..... Hospital: ..... Número do processo: .....  
 Data da colheita: ..... Data da receção da amostra: ..... Data do relatório: .....  
 Patologista: ..... Médico assistente: .....

- **Lateralidade:** Esquerda  Direita
- **Tratamento prévio:**
  - QT neoadjuvante
  - HT neoadjuvante (pelo menos, 12 semanas)
  - HT não-neoadjuvante  Duração: .....
  - Outro: .....
- **Tipo de peça cirúrgica:** .....
- **Tipo de amostragem axilar:**
  - Gânglio Sentinela  Amostragem axilar  Dissecção axilar

### MACROSCOPIA

- **Peso da peça cirúrgica:** ..... g.
- **Dimensões da peça cirúrgica:** .....mmx .....mmx .....mm.
- **Referências de orientação presentes na peça:** .....
- **Peça radiografada (opcional):** Sim  Não
- **Local de biópsia prévia/marcado identifi ado:** Sim  Não
- **Multifocalidade:** Sim  Não  Número de focos .....
- **Leito tumoral:** Não identificado  Identificado

Dimensões (pelo menos, 2 dimensões em mm):.....  
 Distância do leito tumoral às margens (opcional):.....

### MICROSCOPIA

#### 1. Lesões malignas

- **Carcinoma invasivo:** Presente  Ausente

Dimensões (pelo menos duas em mm):  
 Extensão: Unifocal  Multifocal  Multicêntrico   
 Localização: QSE  QSI  QIE  QII  Retromamilar

Tipo histológico: De acordo com a classificação da OMS (5.<sup>a</sup> edição 2019)   
 Grau histológico de Nottingham<sup>2,3</sup> 1  2  3 Não avaliável   
 Componente do grau (túbulos, mitoses e pleomorfismo) - opcional  
 Celularidade (pós-terapêutica): ..... %  
 Invasão linfo-vascular: Presente  Ausente

- **Carcinoma *in situ*:** Presente  Ausente

Tipo histológico: Ductal <input type="checkbox"/>	Lobular <input type="checkbox"/>	Outro <input type="checkbox"/>
Grau nuclear <sup>4</sup> : Alto <input type="checkbox"/>	Intermédio <input type="checkbox"/>	Baixo <input type="checkbox"/> Não avaliável <input type="checkbox"/>
Padrão arquitetural (opcional):		
Necrose: Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Calcificações: Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Extensão do componente intraductal (mm): .....		
Doença de Paget: Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		

## 2. Estado das margens cirúrgicas

- Especificar as margens mais próximas até 5 mm (tumor e leito tumoral, quando identificado)
- Medidas de todas as margens (opcional).

## 3. Gânglios linfáticos

- **Gânglio(s) Sentinela:** Sim  Não  Número de gânglios: .....
- Método de avaliação intra-operatória: Citologia  Corte de congelação  Outro  .....
- Macrometastases: (.....mm da maior). Micrometastases: (.....mm da maior) CTI: .....
- **Disseção axilar:** Não  Sim  Número de gânglios: .....
- Número de gânglios positivos: .....
- Extensão extra-capsular: Presente  Ausente
- Macrometastases: (.....mm da maior). Micrometastases: (.....mm da maior) CTI: .....
- **Outros gânglios linfáticos presentes:** Sim  Não  Local: .....
- **Evidência de resposta ao tratamento, (fibrose ou reação histiocitária):** Presente  Ausente
- Em número de gânglios: .....

## 4. Lesões benignas

- Alterações de células colunares  Cicatriz radiária  Lesão esclerosante complexa  Fibroadenoma   
 Papilomas  Adenose esclerosante  Quistos  Inflamação  Outro  .....

## 5. TNM (AJCC, usar última edição; prefixo "y" se QT ou HT neoadjuvante):

### Classificação de resposta a tratamento neo-adjuvante:

Residual Cancer Burden Calculator (MDAnderson) (opcional):

Link: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES:****Retestar RE e/ou HER2, se negativos na biópsia**

- **Receptores de Estrogénios:** Negativo (< 1%)  Positivo ( $\geq$  1%)   
 Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10%-  
 Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte   
 Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente
- **Receptores de Progesterona:** Negativo (< 1%)  Positivo ( $\geq$  1%)   
 Percentagem de células tumorais positivas = ..... ou em intervalos de 10% (1-10%-  
 Intensidade (opcional): Fraca  Moderada  Forte   
 Controlo positivo (interno ou externo): Presente  Ausente
- **HER2:**  
 Imunohistoquímica (IHQ): 0  1+  2+  3+  Não avaliado   
 FISH/CISH/SISH: Não efetuado  Efetuado   
 Ratio: .....  
 HER2 número de cópias: ..... Centrómero do cromosoma 17 número de cópias: .....  
 Status: Amplificado  Não-amplificado
- **Ki67:** Positivo em ..... % das células neoplásicas do carcinoma invasivo (ou  
 Codificação: Topografia ..... Morfologia .....

**CONDIÇÕES TÉCNICAS:**

Dia e hora de imersão em formol: .....

Dia e hora de saída de formol: .....

**Anticorpos utilizados\*:**

RE:	Plataforma:
RPg:	Plataforma:
HER2:	Plataforma:
Ki67:	Plataforma:

**Hibridização *in situ* (ISH):**

ISH HER2:

Tipo de Teste/fornecedor:

Data do relatório: ..... Patologista: .....

## REFERÊNCIAS:

- Breast tumours, WHO Classification of Tumours 5th Ed. IARC, 2019.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(19):3
- Fitzgibbons PL, Bose S, Chen Y-Y, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Version: InvasiveBreast 4.1.0.0. *C American Pathologists* 2018;
- Pinder S, Evans A, Ellis I. Ductal carcinoma in situ of the human breast: clinico-pathological aspects. *Ann Ital Chir* 1999;70(3):343-7.
- Ellis IO. Best Practice No 179: Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *Journal of Clinical Pathology* 2004;57(9):8
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European commission 2006;
- Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *The Breast* 2020;51:65-84.

# RECOMENDAÇÕES DE ABORDAGEM DA AXILA CN1 APÓS NEOADJUVÂNCIA

## **COORDENADOR**

**David Pinto**, Fundação Champalimaud

## **SECRETÁRIO**

**João Vargas Moniz**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

## **MEMBROS**

**Isabel Azevedo**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Joana Loureiro**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**José Carlos Marques**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**José Luís Fougho**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**Marta Ferreira**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Nuno Coimbra**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Pedro Chinita**, Grupo Lusíadas





1. Doentes com 1 ou 2 gânglios suspeitos na ecografia axilar e/ou ressonância magnética nuclear (RMN) de estadiamento e com confirmação citológica/histológica de metastização axilar devem ser considerados para cirurgia axilar limitada, através da combinação de biópsia de gânglio sentinela e remoção seletiva do(s) gânglio(s) metastizado(s) e marcado(s) (TAD, dissecação axilar dirigida), com o intuito de evitar o esvaziamento axilar.<sup>1-4</sup> [I,A] A combinação destas duas técnicas reduz a taxa de falsos negativos para um valor inferior a 10%<sup>5</sup>. [I,A] Após avaliação da resposta por RMN e/ou ecografia axilar, os doentes com resposta imagiológica axilar completa (ycN0) devem ser propostos para TAD e, na ausência de resposta imagiológica axilar (ycN1), necessitam de esvaziamento axilar<sup>6-9</sup>. [I,A]
2. O(s) gânglio(s) axilar(es) suspeito(s), incluindo o(s) biopsado(s), deve(m) ser marcado(s) antes do início do tratamento sistémico neoadjuvante, preferencialmente, aquando da biópsia ganglionar<sup>10-13</sup>. [I, A] O marcador, após o final do tratamento, deve ser bem visível por ecografia de modo a facilitar a sua localização pré-operatória<sup>10,11,13,15</sup>. [V,A] Existem vários tipos de marcadores (clip metálico ou eco visível, carbono, sementes, etc.), não existindo ainda o modelo ideal<sup>10-15</sup>.
3. A identificação e marcação pré-operatória do(s) gânglio(s) marcado(s) deverá ser efetuada com técnicas de localização operatória como arpão metálico, tinta de carbono, clip eco visível, semente magnética ou com radiofrequência, etc., dependendo da decisão multidisciplinar de cada instituição, envolvendo Radiologia, Cirurgia e a Anatomia Patológica<sup>10-15</sup>. [V,A]
4. A técnica de gânglio sentinela deve ser dupla sempre que possível (tecnécio/azul patente, solução magnética, verde de indocianina)<sup>1-3</sup>. [I,A]
5. Deverão ser removidos pelo menos 3 gânglios, incluindo o(s) gânglio(s) marcado(s)<sup>5</sup>. [I,A]
6. Deve ser confirmada a remoção do(s) gânglio(s) marcado(s) com radiografia da peça operatória<sup>4,13,16</sup>. [I,A]
7. Os gânglios removidos devem ser, preferencialmente, sujeitos a exame extemporâneo<sup>17,1,8</sup> [III,B] Deve(m) ser reportado(s)/a(s): a) o número total de gânglios avaliados, b) o número de gânglios metastizados, c) as dimensões da maior metástase, d) a presença de resposta ao tratamento nos gânglios metastizados, e) a presença de alterações induzidas pelo tratamento nos gânglios não metastizados, a presença de extensão extracapsular e aspetos que permitam confirmar a marcação prévia dos gânglios avaliados. Poderá ser efetuado um estudo imunohistoquímico para auxiliar na identificação de células neoplásicas residuais, em correlação com os aspetos morfológicos (H&E)<sup>19-24</sup>. [V,A] Aceita-se o estudo do gânglio sentinela por técnicas moleculares (OSNA)<sup>25-27</sup>. [III,B]
8. No caso de não ser possível identificar o(s) gânglio(s) marcado(s) ou em caso de doença ganglionar residual no exame extemporâneo, deve ser realizado o esvaziamento axilar complementar<sup>8</sup>. [V,A]
9. A presença de macrometástase(s) residual(ais) ( $\geq$ ypN1), no exame definitivo, é indicação para esvaziamento axilar<sup>8,28</sup> [IV,A] Se doença micrometastática (ypN1mi) ou células tumorais isoladas [ypN0(i+)] no exame definitivo está recomendado o esvaziamento axilar<sup>8,28,29</sup> [IV,A] A radioterapia axilar poderá ser uma alternativa ao esvaziamento axilar neste contexto; contudo, aguardam-se os resultados de ensaios de fase III em curso<sup>30,31</sup>. [V,C] Os doentes sem doença ganglionar residual (ypN0) não necessitam de esvaziamento axilar<sup>9,32,33</sup>. [I,A]
10. Ainda não há evidência comprovada em estudos prospetivos que permita omitir a irradiação de cadeias ganglionares axilares (níveis 1 e 2) se ypN0<sup>29,34-38</sup>. Deve ser ponderada a irradiação de cadeias ganglionares extra-axilares<sup>39-42</sup>. [V,C]

#### REFERÊNCIAS

1. Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA* 2013;310(14):1455.
2. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18.
3. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Annals of Surgical Oncology* 2019;26(13):4337-45.

4. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, *et al.* Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(10):1072-8.
5. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer. *Annals of Surgery* 2019;269(3):432-42.
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30(10):1674.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version 1. 2021;
8. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35.
9. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, *et al.* Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(4):804-12.
10. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol* 2019;26(6):805-19.
11. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol* 2020;47(6):341-52.
12. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(7).
13. Alshafeiy TI, Matich A, Rochman CM, Harvey JA. Advantages and Challenges of Using Breast Biopsy Markers. *Journal of Breast Imaging* 2022;4(1):78-95.
14. Gentile LF, Himmler A, Shaw CM, *et al.* Ultrasound-Guided Segmental Mastectomy and Excisional Biopsy Using Hydrogel-Encapsulated Clip Localization as an Alternative to Wire Localization. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3284-9.
15. Konen J, Murphy S, Berkman A, Ahern TP, Sowden M. Intraoperative Ultrasound Guidance With an Ultrasound-Visible Clip: A Practical and Cost-effective Option for Breast Cancer Localization. *J Ultrasound Med* 2020;39(5):911-7.
16. Boughey JC, Ballman K v, Le-Petross HT, *et al.* Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263(4):802-7.
17. Grabenstetter A, Moo T-A, Hajiyeva S, *et al.* Accuracy of Intraoperative Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2019;43(10):1377-83.
18. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):235-9.
19. Amin MB, Greene FL, Edge SB, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9.
20. College of American Pathologists. In: Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 4.6.0.0. CAP. 2022.
21. I.O. Ellis, P. Carder, S. Hales, *et al.* Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer Royal College of Pathologists. 2016.
22. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, *et al.* Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28(9):1185-201.
23. Cserni G, Brogi E, Cody HS III, *et al.* Surgically Removed Lymph Nodes for Breast Tumours Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting. Australia: 2021.
24. Cserni G, Maguire A, Bianchi S, Ryska A, Kovács A. Sentinel lymph node assessment in breast cancer-an update on current recommendations. *Virchows Arch* 2022;480(1):95-107.
25. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Ramos Boyero M, *et al.* Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. *The Breast* 2017;31:40-5.
26. Batt J, Schrire T, Rayter Z. Can one stop nucleic acid sampling (OSNA) predict nodal positivity following neoadjuvant chemotherapy? A prospective cohort study of 293 patients. *The Breast Journal* 2021;27(7):581-5.
27. Vieites B, López-García MÁ, Martín-Salvago MD, *et al.* Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel

lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification: the NEO-VATTL study. *Clinical and Translational Oncology* 2021;23(7):1377-85.

**28.** Almahariq MF, Levitin R, Quinn TJ, *et al.* Omission of Axillary Lymph Node Dissection is Associated with Inferior Survival in Breast Cancer Patients with Residual N1 Nodal Disease Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2021;28(2):930-40.

**29.** Moo T-A, Edelweiss M, Hajiyeva S, *et al.* Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1488-94.

**30.** Henke G, Knauer M, Ribi K, *et al.* Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials* 2018;19(1):667.

**31.** Alliance for Clinical Trials in Oncology. NCT01901094 [Internet] [cited 2022 Jun 1]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>

**32.** Boughey JC, Ballman K v, Le-Petross HT, *et al.* Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263(4):802-7.

**33.** Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA* 2013;310(14):1455.

**34.** Mamounas EP, White JR, Bandos H, *et al.* NSABP B-51/RTOG 1304: Randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(15\_suppl):TPS1141-TPS1141.

**35.** Mamounas EP, Bandos H, White JR, *et al.* NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15\_suppl):TPS600-TPS600.

**36.** Weber WP, Henke G, Hayoz S, Ribi K, Seiler S, Maddox C. Abstract PD4-04: Tailored axillary surgery to omit axillary lymph node dissection independently from the use of neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer: pre-specified subproject within TAXIS (SAKK 23/16 / IBCSG 57-18 / ABCSG-53 / GBG 101), 2021. 10.1158/1538-7445.sabcs20-pd4-04. 2021.

**37.** Boersma LJ, Verloop J, Voogd AC, *et al.* Radiotherapy after primary CHEMotherapy (RAPCHEM): Practice variation in a Dutch registration study (BOOG 2010-03). *Radiotherapy and Oncology* 2020;145:201-8.

38. Wendy R. Parulekar, Tanya Berrang, Iwa Kong, *et al.* MA.39 - TAILOR RADIOTHERAPY: a randomized trial of regional radiotherapy in biomarker low-risk node-positive breast cancer ( NCT03488693 ). *JCO* 2019;

**39.** Haque W, Singh A, Verma V, *et al.* Postmastectomy radiation therapy following pathologic complete nodal response to neoadjuvant chemotherapy: A prelude to NSABP B-51? *Radiotherapy and Oncology* 2021;162:52-9.

**40.** Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(20):2281-9.

**41.** Goodman CR, Seagle B-LL, Friedl TWP, *et al.* Association of Circulating Tumor Cell Status With Benefit of Radiotherapy and Survival in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2018;4(8):e180163.

**42.** Bartelink H. Regional nodal irradiation for early breast cancer; clinical benefit according to risk stratification. *Breast* 2019;48 Suppl 1:S65-8.

**Cirurgia:** David Pinto, João Vargas Moniz, José Luís Fougó

**Imagiologia:** José Carlos Marques, Joana Loureiro

**Oncologia:** Marta Ferreira

**Anatomia Patológica:** Nuno Coimbra

**Radio-Oncologia:** Pedro Chinita, Isabel Azevedo



# TRATAMENTO DA DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA

## **COORDENADOR**

**Pedro Meireles**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

## **MEMBROS**

**Arlindo Ferreira**, Fundação Champalimaud

**Catarina Santos**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Cláudia Caeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**Domingos Roda**, Joaquim Chaves Saúde Faro

**José Luís Passos Coelho**, Hospital Luz Lisboa

**Paulo Reis**, Instituto Português de Oncologia Porto

**Pedro Pereira**, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

**Sofia Raposo**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

**Teresa Carvalho**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra



## 1. DEFINIÇÃO E RECOMENDAÇÃO GLOBAL

A doença oligometastizada, conceito introduzido por Hellman e Weichselbaum<sup>1</sup>, refere-se ao estágio intermediário de doença entre localmente avançada e (poli) metastizada, sendo, portanto, caracterizada pela existência de um número pequeno de metástases passível de terapêutica dirigida, com intenção curativa.

O cancro da mama metastizado é geralmente incurável e o seu tratamento tem como objetivos primordiais melhorar a qualidade de vida (QdV) e aumentar a sobrevivência dos doentes.

Embora a terapêutica sistémica seja a preferencial no tratamento do cancro da mama metastizado, tratamentos locais, como a radioterapia, e a cirurgia, dirigida à doença metastática podem melhorar sintomas e o tempo até progressão de doença. O impacto destas medidas na sobrevivência global não está definitivamente esclarecido.

Baseado na evidência atual, poder-se-á propor tratamento ablativo local da(s) metástase(s) em situações com tumor primário controlado (ou controlável), ou em doentes com número de metástases entre um a cinco que possam receber terapêutica com bom perfil de segurança, com o objetivo de remissão completa da doença<sup>2,3</sup>. [V,C]

O Grupo de Trabalho considerou relevante ressaltar que a evidência atual é representativa de doentes, na sua maioria, com uma (a três) metástases, pelo que se recomenda prudência na avaliação das doentes com maior número de metástases que por definição pudessem ser consideradas como tendo doença oligometastizada. [V,C]

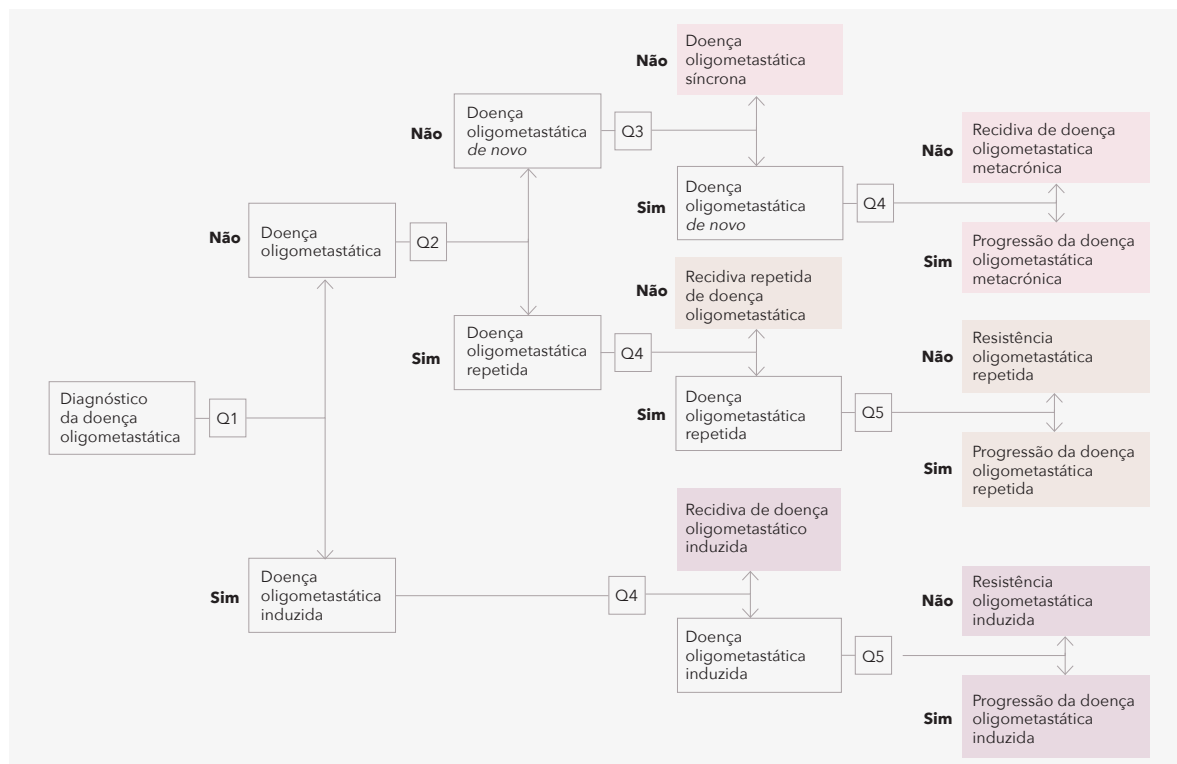
A evidência científica favorável à abordagem individualizada da doença oligometastática baseia-se nos resultados do ensaio clínico de fase 2, o SABR-COMET<sup>4</sup>. Neste estudo um total de 99 doentes receberam radioterapia estereotáxica ablativa (SBRT), 18 dos quais com cancro primário da mama. Em registos prospetivos, como o belga, apresentado recentemente por Lievens Y<sup>5</sup>, os doentes oligometastáticos receberam um total de 2790 tratamentos de SBRT e com uma média de lesões tratadas que variou entre 1,11 e 1,32). Outro estudo<sup>5</sup> que corrobora a abordagem individualizada da doença oligometastática é a plataforma de recolha de dados reais, em que a análise prospetiva analisou a coorte OLIGOCARE, em que um total de 1004 doentes receberam SBRT, dos quais 165

dos doentes diagnosticados com cancro primário da mama, 89% dos doentes com lesões em um órgão, e 65% com metástase única. Em contraste, os resultados do ensaio de fase II NRG BR002<sup>6</sup>, recentemente apresentados (aguarda-se a publicação definitiva dos resultados), não mostraram benefício da doença metastática com tratamento local (com SBRT ou cirurgia) o que levou ao cancelamento do estudo confirmatório de fase III. [V,C]

## 2. CLASSIFICAÇÃO

Atendendo à heterogeneidade das descrições existente na literatura, foi proposta pelo grupo da ESTRO-EORTC uma classificação da doença oligometastática que consideramos ser relevante para a orientação da prática clínica<sup>7,8</sup>.

FIGURA 1. CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA SEGUNDO A ESTRO-EORTC ADAPTADO DE [7,8]



Q1. O doente teve doença polimetastática prévia ao diagnóstico de doença oligometastática? Q2. O doente teve doença oligometastática prévia ao novo diagnóstico de doença oligometastática? Q3. O diagnóstico de doença oligometastática foi realizado após 6 meses do diagnóstico primário de cancro? Q4. O doente encontrava-se sob terapêutica sistémica ativa aquando o novo diagnóstico de doença oligometastática? Q5. Verifica-se algum desenvolvimento imagiológico de lesão?

Tabela adaptada do consenso da *European Society for Radiotherapy and Oncology* e da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* e da classificação ESTRO EORTC [7,8]

### 3. ESTADIAMENTO / AVALIAÇÃO INICIAL DA DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA

Perante o diagnóstico de doença oligometastática, o estadiamento deverá incluir a realização de <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC (este poderá substituir a realização de TC e Cintilograma ósseo). Perante a suspeita de lesões hepáticas, recomenda-se a realização de ressonância magnética (RM) hepática que permite uma melhor identificação e caracterização das lesões. A avaliação crânio-encefálica deverá ser realizada perante sintomas neurológicos suspeitos. A RM de corpo inteiro apresenta sensibilidade e especificidade muito semelhantes ao PET/TC, com maior acuidade para a deteção de lesões hepáticas e cerebrais (sobretudo pequenas), e menor acuidade para lesões pulmonares<sup>9</sup>. Como tal, se disponível, recomenda-se o recurso a este meio complementar de diagnóstico. [III,A]

### 4. O CONCEITO DINÂMICO DA DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA

O conceito de doença oligometastática é dinâmico<sup>3</sup>, porque o significado biológico de oligometastatização síncrona versus pós-tratamento versus durante o tratamento, não é consensual, havendo necessidade de maior evidência para adequar o tratamento a cada situação.

co<sup>3</sup>, porque o significado biológico de oligometastatização síncrona versus pós-tratamento versus durante o tratamento, não é consensual, havendo necessidade de maior evidência para adequar o tratamento a cada situação.

### 5. LOCAL DE DECISÃO DA PROPOSTA TERAPÊUTICA

Considera-se que a proposta de tratamento de doença oligometastática deverá ser discutida em Grupo Multidisciplinar de Patologia Mamária. Poderá ser necessária a participação de outras especialidades habitualmente não incluídas neste grupo (ex. Imagiologia de Intervenção, Cirurgia Geral ou Cirurgia Torácica) para definição da melhor abordagem local da metástase. [V,B]

### 6. (OLIGO)METASTIZAÇÃO SÍNCRONA E SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO

No caso particular de lesões síncronas com o diagnóstico do tumor primário ainda não tratado (oligometastatização síncrona), recomenda-se que o



tratamento do tumor primário seja semelhante ao preconizado para a doença não metastática, desde que associado a uma estratégia curativa das lesões metastáticas. [V,B]

No entanto, esta abordagem (e consequente definição da doença como oligometastizada) depende de obtenção de resposta ao tratamento sistêmico primário que deve ser administrado de início. [V,B]

### **7. QUE FAZER PERANTE RESPOSTA (IMAGIOLÓGICA/METABÓLICA) COMPLETA DA(S) LESÃO(ÕES) METASTÁTICAS?**

Na ausência de evidência científica, se for atingida resposta imagiológica completa da(s) lesão(ões) metastática(s) com o tratamento sistêmico primário, perante a dificuldade/impossibilidade em definir um alvo para tratamento local, propõe-se vigilância sem intervenção do local de metastatização inicial. [V,B]

### **8. FOLLOW UP / VIGILÂNCIA DO DOENTE TRATADO COM INTUITO CURATIVO PARA DOENÇA OLIGOMETASTÁTICA**

Não há evidência que suporte um plano de vigilância imagiológica específica para doentes com doença oligometastática. A vigilância imagiológica que se reco-

menda é a mesma que se recomenda para a doença precoce. [V,B]

### **9. IMPLICAÇÃO DO SUBTIPO BIOLÓGICO/FENÓTIPO DE CANCRO DA MAMA OLIGOMETASTÁTICO**

Não existe evidência científica na literatura para individualizar a estratégia de tratamento da doença oligometastática em função do subtipo biológico/fenótipo do cancro da mama. Aguardam-se resultados de estudos de evidência do mundo real que demonstrem esta necessidade particularizar a terapêutica de acordo com o subtipo biológico/fenótipo do cancro da mama. [V,III]

### **10. CONSIDERAÇÃO FINAL**

Recomenda-se a criação de um registo de doentes com cancro da mama oligometastático tratados com intuito curativo que obedeça à classificação de doença oligometastática definida pela ESTRO-EORTC para criação de uma base de dados que, no futuro, venha a suportar decisões terapêuticas. [V/A]

#### REFERÊNCIAS

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 2020;31(12):1623-49.
3. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol* 2020;148:157-66.
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8.
5. Guckenberger M, Alongi F, Ricardi U, et al. OC-0599 Factors associated with SBRT doses in oligometastatic disease: an EORTC/ESTRO OligoCare analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2022;170:S523-4.
6. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16\_suppl):1007-1007.
7. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18-28.
8. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol* 2022;168:256-64.
9. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, et al. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer* 2018;91:153-63.



# TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA METASTÁTICO LUMINAL

## **COORDENADORA**

**Susana Sousa**, CUF Porto

## **MEMBROS**

**Ana Ferreira**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Ana Joaquim**, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

**Ana Luísa Vasconcelos**, Fundação Champalimaud

**André Magalhães**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**Camila Coutinho**, Centro Hospitalar Alto Ave

**Conceição Silva**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

**Emanuel Gouveia**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Isabel Pazos**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

**Luís Costa**, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte



## DEFINIÇÕES, ESCALAS E CONCEITOS IMPORTANTES

### DEFINIÇÕES

#### Resistência endócrina<sup>1</sup>

O desenvolvimento de resistência é contínuo. Definições de resistência primária e secundária são um guia para ensaios clínicos e nem sempre são aplicáveis na prática clínica.

#### Resistência primária<sup>1</sup>

Recidiva nos 2 primeiros anos de hormonoterapia (HT) adjuvante ou progressão nos 6 primeiros meses de 1.ª linha de HT.

#### Resistência secundária<sup>1</sup>

Recidiva após os 2 anos de HT adjuvante ou progressão após os 6 meses de 1.ª linha de HT.

#### Crise visceral<sup>2</sup>

Definida como disfunção orgânica grave, avaliada por sinais, sintomas, estudos laboratoriais e progressão rápida da doença. A crise visceral, que ocorre em 10-15% das doentes em 1.ª linha de tratamento de cancro da mama avançado, não se reduz à presença de metástases viscerais, mas implica um importante comprometimento de órgãos levando a uma indicação clínica para uma terapia mais rapidamente eficaz.

#### Exemplos:

- › Crise visceral hepática: aumento rápido da bilirrubina total >1,5LSN na ausência de síndrome de Gilbert ou obstrução do trato biliar.
- › Crise visceral pulmonar: rápido aumento de dispneia em repouso não aliviada por drenagem de derrame pleural.

#### Crise visceral iminente<sup>2</sup>

Quando os critérios para crise visceral ainda não estão preenchidos, mas, sem medidas rapidamente eficazes, prevê-se que aconteça.

#### Exemplo:

- › Crise visceral iminente hepática: mais de 70% do fígado ocupado por metástases. As enzimas hepáticas estão substancialmente alteradas, mas níveis

de bilirrubina normais. Nesta situação, recomendamos o uso da terapia de eficácia mais rápida.

### Doença Oligometastática

Doença metastática tem um máximo de 5 lesões metastáticas, não necessariamente no mesmo órgão, potencialmente abordáveis com terapêuticas locais com intenção curativa<sup>1,2</sup>.

A doença oligometastática, apesar de não ser muito frequente, com o tratamento adequado, pode atingir uma remissão completa de longa duração resultando num aumento da sobrevivência. Uma abordagem multimodal, incluindo tratamento locorregional de intenção curativa, pode ser considerada em doentes selecionados.

Envolvimento axilar contralateral sem evidência de tumor na mama contralateral - doença metastizada (estadio IV).

*Envolvimento axilar contralateral metácrono após tratamento local da axila ipsilateral a cancro da mama precoce (isolado ou associado a recidiva ipsilateral mamária) - metástases Locorregionais.*

### Magnitude de benefício das terapêuticas

A ESMO recomenda fortemente o uso de escalas para avaliar a magnitude do benefício proveniente de um novo tratamento e priorizar o financiamento particularmente em países com recursos limitados.

### ESMO-MCBS - ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Os consensos ABC - *Advanced Breast Cancer*, avaliam as terapêuticas atualmente disponíveis com recurso à ESMO-MCBS, que diferencia as opções individuais com base nos estudos realizados e resultados dos mesmos, considerando os benefícios medianos na sobrevivência livre de progressão (SLP), na sobrevivência global (SG) e na melhoria concomitante na qualidade de vida (QdV) relacionada com a saúde.

A ESMO-MCBS V1.1 classifica as terapêuticas com intenção não curativa em 5 níveis, tendo em consideração os objetivos primários dos estudos, a SG e a QdV. Um grau 5 de MCBS é dado apenas para terapêuticas que resultam num aumento de sobrevivência global e melhoria da QdV. O aumento da SLP isolado é avaliado como grau 3 de MCBS. Apenas os graus 4 e 5

são considerados como associados a benefício clínico comprovado.

### **ESCAT - Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets**

A ESCAT<sup>3</sup> é um sistema de classificação com base na evidência clínica, que prioriza as alterações genômicas como possíveis alvos terapêuticos de modo a selecionar doentes para terapias dirigidas e assim facilitar a comunicação entre os envolvidos na utilização de fármacos (profissionais de saúde, academia, doentes, indústria, decisores políticos). Define seis níveis de evidência clínica para alterações moleculares de acordo com as implicações para a abordagem do doente:

- I - Para uso por rotina;
- II - Investigacional;
- III/IV - Alvo hipotético;
- V - Desenvolvimento em combinação;
- X - Sem evidência de potencial utilidade.

### **TRATAMENTO DE 1.ª LINHA**

O tratamento de primeira linha neste grupo de doentes, excluindo a crise visceral ou a crise visceral iminente com indicação para quimioterapia (QT), deve ser a associação de HT com inibidores das cinases dependentes das ciclinas 4 e 6 (iCDK4/6)<sup>2</sup>. [I,A] Esta combinação terapêutica como tratamento inicial de doença metastizada, tem como base os dados de eficácia e tolerância, com impacto favorável na melhoria de QdV, apresentados nos vários estudos clínicos. Os iCDK4/6 aprovados neste contexto são o abemaciclib, palbociclib e ribociclib, de acordo com os ensaios clínicos fase III MONARCH 2<sup>4</sup>, PALOMA-3<sup>5</sup> e Monaleesa-2<sup>6</sup>, respetivamente. Estes podem ser combinados com inibidor da aromatase (IA) ou fulvestrant no cancro da mama avançado *de novo* ou recorrente. Em casos de hormonorresistência primária ou secundária, deve considerar-se o intervalo livre de doença e tratamento de HT prévio para a melhor seleção de HT. [I,A]

Em todos os ensaios acima referidos, o *endpoint* primário (SLP) foi atingido, com valores sobreponíveis para as três opções de combinação. A SG, *endpoint* secundário, mas de grande importância, foi numericamente superior em todas as combinações com iCDK4/6 (em comparação com o grupo controlo), mas apenas com significado estatístico nos estudos Monaleesa 2<sup>6</sup> e 7<sup>7</sup>. Por esse motivo, de todos os iCDK4/6 disponíveis em 1.ª linha, o ribociclib é o que tem me-

lhor pontuação na ESMO-MCBS (5 nas pré-menopausas; 4 nas pós-menopausas)<sup>8</sup>.

Dado que não existem comparações diretas entre os vários iCDK4/6 acima referidos (não foram realizados ensaios clínicos *head to head*), não se pode afirmar com segurança qual das combinações deve ser a preferencial em função de cada situação clínica. No entanto, pode-se considerar que, na doente pré-menopausica, a combinação de IA com goserelina e ribociclib deverá ser o tratamento de eleição, tendo em conta os critérios de inclusão do Monaleesa-7 e os seus respetivos dados de eficácia (SLP e SG). [I,B]

Nos casos de hormonorresistência primária, pela análise de subgrupos do MONARCH 3, poderá equacionar-se a associação de HT com abemaciclib como tratamento de 1.ª linha preferencial. [I, C] Nas doentes com múltiplas comorbilidades associadas, polimedicadas e de maior fragilidade clínica, o palbociclib talvez seja a melhor opção. [V,C]

A HT em monoterapia em 1.ª linha deve ser reservada a doentes com comorbilidades e/ou em que o seu estado geral impeça a combinação com iCDK4/6 ou em casos selecionados de doença oligometastática de baixo *burden* tumoral, quando submetidas a tratamento ablativo.

Nas mulheres pré ou perimenopausica deve ser induzida a menopausa (castração química ou cirúrgica).

### **TRATAMENTO APÓS ICDK4/6, SERÁ POSSÍVEL DEFINIR UM TRATAMENTO PADRÃO?**

Foi feita uma revisão bibliográfica que incluiu as mais recentes publicações e comunicações, onde se incluem os avanços no tratamento da doença luminal metastizada.

Todas as sociedades científicas (ESMO, ASCO, ABC5, NCCN) recomendam em 1.ª ou 2.ª linha de cancro da mama metastizado RH+/HER2-, sem crise visceral, a terapêutica com iCDK4/6 associado a um IA ou fulvestrant como o tratamento standardizado. No entanto, a partir dessa linha ainda não se conseguiu evidência científica que suporte a recomendação da linha terapêutica a seguir.

A estratégia do tratamento ótimo após progressão sob terapêutica hormonal e iCDK4/6 é atualmente um dos temas mais desafiantes. Até hoje não se dispõe de resultados de ensaios clínicos de sequencia-

ção terapêutica, embora existam alguns dados que sugerem uma atividade limitada da terapêutica endócrina isolada.

Enquanto a SG e QdV têm melhorado com as terapêuticas dirigidas aos tumores luminais, superar a resistência endócrina continua a ser um desafio. A via de sinalização dos recetores de estrogénio (RE) é uma cascata complexa com múltiplos reguladores e vias que favorecem o desenvolvimento de resistência endócrina. As combinações de terapêutica endócrina agentes biológicos (iCDK4/6, iPIK3CA, imTOR) são a terapêutica principal, não podendo descartar o estudo da inibição das vias de RE.

Após progressão sob combinação de terapia endócrina e iCDK4/6, determinar:

- › Se a doença se tornou altamente agressiva e/ou com risco de crise visceral – opção de QT em monoterapia de eleição. [I,A]

Se a progressão não for assim poder-se-á optar por:

- › Alternativas que passam por contemplar a terapêutica hormonal em monoterapia que não tenha sido usada anteriormente; [V,C]
- › Uma terapêutica endócrina +/- um alvo terapêutico. [I,B]

Doentes com mutação PIK3CA, com base nos resultados do ensaio SOLAR1<sup>9</sup>, na combinação terapêutica de alpelisib e fulvestrant, apresentaram um aumento da SLP de 5,7 para 11 meses (HR 0,65), embora só 6% dos doentes tenham realizado tratamento com iCDK 4/6 em 1.ª linha.

Os resultados do ensaio BOLERO 2<sup>10</sup> mostraram um aumento da SLP de 4,6 meses (HR 0,45) e um aumento da taxa de resposta global (TRG) na combinação de tratamento do everolimus e exemestano. No entanto, neste estudo não foram incluídos doentes com tratamento prévio de iCDK4/6.

No ensaio de fase III PADA-1<sup>11</sup> doentes tratados com palbociclib e IA com mutação ESR1, sem progressão de doença, foram randomizados a tratamento com palbociclib + fulvestrant *versus* manter o mesmo tratamento e apresentaram uma SLP de 11,9 meses *versus* 5,7 meses (HR 0,63), respetivamente.

No ensaio clínico de fase II BYLieve<sup>12</sup> avaliou-se o alpelisib combinado com terapia endócrina (fulvestrant

ou letrozol) em doentes com cancro da mama avançado RH+/HER2-, PIK3CA mutado que progrediram após terapêutica anterior de iCDK4/6 e terapia endócrina. Em doente com progressão após iCDK4/6 e IA com mutação PIK3CA utilizou-se alpelisib + terapia endócrina. Como resultado mais de 50% dos doentes não progrediram nos primeiros 6 meses, com mediana de SLP de 7,3 meses.

No ensaio clínico de fase III EMERALD<sup>13</sup>, comparou-se a eficácia e segurança da terapêutica endócrina oral (elacestrant) com a terapia endócrina estandardizada à escolha do investigador (fulvestrant ou IA) em doentes com cancro da mama avançado/metastático ER+/HER2- com mutação ESR1 detetada. Os resultados mostraram em todos os doentes uma redução de 30% do risco de progressão ou morte; com mediana de SLP (mSLP) de 2,79 meses no braço elacestrant *versus* 1,91 meses no braço de terapia endócrina (HR 0,69). Nos doentes com mutação ESR1 verificou-se uma redução de 45% do risco de progressão ou morte, com mSLP de 3,78 meses no braço elacestrant *versus* 1,87 meses na terapia endócrina (HR 0,54).

Existem ensaios clínicos a decorrer (p. ex. PACE<sup>14</sup>, SONIA<sup>15</sup>) que estão a estudar a eficácia de terapêuticas após tratamento prévio com iCDK4/6 e que possivelmente nos vão elucidar, no futuro, sobre qual a melhor sequenciação terapêutica após recidiva com iCDK4/6.

Novos SERDs orais em combinação com iCDK em investigação com resultados previstos para finais 2023-2024.

Existe uma falta de conhecimento sobre a prevalência das mutações BRCA nos cancros luminais. Sabe-se que devem ser pesquisadas mutações germinativas nos genes BRCA1/2 em doentes com tumores luminais. Se a mutação germinativa BRCA (gBRCA) 1/2 estiver presente, recomenda-se o uso de inibidores da poli-(ADP-ribose) polimerase (iPARP) em detrimento de QT. [I,A] Esta recomendação tem como base os resultados dos ensaios de aprovação destes fármacos (embora não tenham incluído doentes previamente tratados com iCDK4/6): OlympiAD<sup>16</sup> e o EMBRACA<sup>17</sup>. No estudo OlympiAD<sup>16</sup> de fase III, os doentes com mutação gBRCA1/2 foram tratados com olaparib *versus* QT à escolha do investigador, apresentando uma SLP de 7 meses *versus* 4,2 meses (HR 0,58), com TRG de 59,9% *versus* 27,2%. No estudo clínico EMBRACA<sup>17</sup> de fase III, os doentes foram tratados com talazoparib, resultando num aumento da SLP de 3 meses *versus*

QT em monoterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina ou vonorelbina) (HR 0,542) e TRG de 62,6% *versus* 27,2%.

### **PAPEL DOS INIBIDORES DA PARP (iPARP)**

Aproximadamente 10% dos doentes com cancro da mama têm mutações germinativas no ADN que resultam numa perda de função dos genes envolvidos na reparação de danos de ADN e ativação celular<sup>18</sup>. Estas mutações estão associadas a risco aumentado de cancro da mama. Sabe-se que as mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem ser identificadas em doentes sem história familiar de cancro da mama ou ovário, com taxas de deteção de cerca de 5%<sup>18</sup>.

Apesar das mutações nestes genes serem mais frequentes no cancro da mama triplo negativo, do total de mutações nos genes *BRCA 1/2* diagnosticadas em doentes com cancro da mama, cerca de 2 a 8% são diagnosticadas em doença luminal. A mutação no gene *BRCA2* é a mais encontrada nos tumores luminais, estimando-se que a frequência de doentes portadoras de mutação *BRCA2* neste grupo de tumores esteja subestimada<sup>18-20</sup>.

Sabe-se que a doença luminal com mutação *BRCA* está habitualmente associada a características de maior agressividade, como envolvimento ganglionar e índice proliferativo elevado, o que poderá levar a maiores taxas de recorrência nestes tumores quando comparados com os luminais esporádicos<sup>18,20</sup>.

As mutações *gBRCA 1/2*, para além de preditoras de risco, são também biomarcadores de resposta a tratamentos alvo, nomeadamente aos tratamentos com iPARP. Os iPARP têm eficácia antitumoral significativa nas doentes com cancro da mama metastático com mutações *gBRCA 1/2* demonstrada nos ensaios clínicos OlympiAD<sup>16</sup> e EMBRACA<sup>17</sup> (com olaparib e talazoparib, respetivamente). No OlympiAD<sup>16</sup>, foi comparada a eficácia (*endpoint* primário SLP) e segurança de olaparib *versus* QT (capecitabina, vinorelbina, eribulina) em doentes previamente expostos a antraciclina e taxanos, sem mais do que 2 linhas de QT e pelo menos uma de HT, sensíveis a platina (intervalo livre de doença 12 meses). No ensaio clínico EMBRACA<sup>17</sup>, o iPARP (talazoparib) foi comparado (*endpoint* primário - SLP) com QT (capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, eribulina) em doentes submetidos a antraciclina e/ou taxanos, até 3 linhas de tratamento prévio para doença localmente avançada/metastática, com in-

tervalo livre de doença para platina de 6 meses. Os resultados dos dois estudos mostraram um benefício estatisticamente significativo na SLP a favor dos iPARP, com perfil de toxicidade manuseável e melhoria na QdV<sup>18</sup>.

O tratamento dos doentes com cancro da mama metastático luminal com mutação *gBRCA1/2* tem evoluído com a introdução de novos fármacos, como os iPARP, no algoritmo de tratamento, permitindo melhorar os *outcomes* sem deterioração da QdV dos doentes<sup>20,21</sup>.

### **# Orientação e desafios para pesquisa de mutações gBRCA - quem deve orientar, quais os doentes com indicação e quando fazer.**

Os testes genéticos podem ser solicitados por um dos médicos da equipa multidisciplinar oncológica que trata o doente ou por qualquer elemento da equipa multidisciplinar que tenha formação específica em genética., isto é, se não for geneticista, deverá ter formação específica nesta área<sup>22</sup>. [V,A]

A todos os doentes com cancro da mama metastático luminal HER2-, independentemente da história familiar ou idade, devem ser pesquisadas mutações *gBRCA 1/2*<sup>12,23</sup>. Idealmente, estas mutações devem ser pesquisadas logo que doença avançada seja diagnosticada<sup>18</sup>. [V,A]

Deve ser feito o estudo dos genes *BRCA1* e *BRCA2* no sangue periférico, de preferência por NGS, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos e da mutação portuguesa *c156\_157insAlu* no gene *BRCA2*<sup>22</sup>. [V,A]

O número de doentes com cancro da mama metastático luminal HER2- é aproximadamente de 60% pelo que a pesquisa das mutações *gBRCA* constitui um enorme desafio associado a dificuldades logísticas e financeiras para as Instituições/Sistemas de Saúde. É importante a planificação adequada de procedimentos de modo a não sobrecarregar o número de consultas de Genética e garantir que o tempo para obtenção dos resultados seja curto<sup>21</sup>. [V,B]

### **# Quando, no decurso da doença, deve ser considerado tratamento com iPARP**

A sequenciação ótima de tratamentos sistémicos não está definida, pelo que continuam a ser necessários mais estudos.



Atualmente, o tratamento de 1.ª linha mais adotado em cancro da mama metastático luminal HER2-, sem crise visceral, é a combinação de HT e de iCDK4/6. Apesar da melhor sequência entre HT+iCDK4/6 e iPARP não estar estabelecida, tendo em conta os resultados favoráveis de SG nos ensaios com iCDK4/6, a opção iCDK4/6 com HT deve ser a opção preferencial<sup>23</sup>. [I,A] Não há, até à data, comparação direta desta combinação terapêutica (iCDK4/6 + HT) com iPARP<sup>19</sup>. Num estudo de vida real retrospectivo com cerca de 3000 doentes tratados com iCDK4/6, conhecia-se a pesquisa de mutações gBRCA em 859; destas, 85 tinham mutações gBRCA (78,8% com gBRCA2, como seria de esperar). Este estudo concluiu que os resultados de eficácia dos doentes com mutação eram inferiores aos não mutados, sugerindo haver diferenças na biologia tumoral (já anteriormente descrita maior agressividade nos tumores de doentes com mutações BRCA) e relevando a necessidade de estudos prospetivos específicos para este subgrupo de doentes<sup>20</sup>.

No caso de progressão de doença em doente sob terapêutica combinada de HT+ iCDK4/6, sem crise visceral iminente, deve equacionar-se monoterapia com iPARP, considerando os resultados favoráveis de SLP e perfil de toxicidade nos estudos de aprovação do olaparib e talazoparib atrás mencionados, ainda que estes não representem a população de doentes que tratamos atualmente por não terem incluído tratamento prévio com iCDK4/6 (ESMO Score 4)<sup>18,23</sup>. [I,B] Apesar de não ter sido documentado benefício com significado estatístico na SG, verifica-se uma tendência positiva na SG em doentes não ou pouco expostos previamente a QT<sup>19,23</sup>.

Não é claro o benefício dos iPARP, comparativamente a QT com platina. Não se consegue esclarecer se benefício dos iPARP existe somente nos doentes sensíveis a esta terapia (com mutações gBRCA), ou se advém de uma resistência a este tipo de QT<sup>23</sup>. Só o veliparib, um iPARP não aprovado ainda como terapêutica foi avaliado em associação com paclitaxel e carboplatina, mantendo-se em monoterapia nos doentes que não prosseguiram com QT (ensaio BROCADE 3). Os melhores resultados foram obtidos nos doentes que fizeram terapia de manutenção<sup>24</sup>.

### # O futuro - o que ainda precisamos de saber

› Conhecer a eficácia dos iPARP após terapêutica com iCDK4/6;

› Saber se a combinação HT+iCDK4/6+iPARP pode aumentar a sobrevivência com perfil de toxicidade aceitável, tornando-se na 1.ª linha de tratamento;

› Perceber a eficácia dos iPARP comparativamente ao platino e na platino-resistência;

› O valor terapêutico de outros iPARP como veliparib, niraparib e rucaparib;

› Avaliar o papel dos iPARP em doentes com cancro da mama metastático para além de mutações gBRCA;

### QUAL O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO ÓTIMO APÓS QT?

O tratamento estandardizado em cancro da mama metastático subtipo luminal inclui a combinação de HT com iCDK4/6 (ribociclib, palbociclib ou abemaciclib). [I/A] Estes inibidores podem ser utilizados em combinação com IA ou em combinação com fulvestrant, com/sem supressão ovárica, após 1.ª linha de tratamento, quando não utilizados previamente. [I/A] Nos casos de doentes que apresentem crise visceral está recomendada a utilização de QT para um controlo mais rápido e eficaz da doença<sup>23</sup>. [I/A] A QT poderá também estar indicada nas situações em que haja uma comprovada hormonoresistência. [I/A] A combinação de HT com iCDK4/6 demonstrou em diferentes ensaios clínicos<sup>25-27</sup> um aumento significativo da SLP e da SG nalguns destes ensaios. A recomendação atual é a utilização desta estratégia terapêutica até progressão ou toxicidade inaceitável. [I,A] Os dados mostram que é possível manter estes tratamentos de forma prolongada, com boa tolerabilidade. Por outro lado, a utilização de QT é frequentemente limitada pelas suas toxicidades, podendo inviabilizar a sua utilização prolongada. Dependendo do esquema de QT utilizado, poderá haver necessidade de suspender por risco de toxicidade cumulativa (por exemplo toxicidade cardíaca das antraciclina) ou por efeitos adversos que impeçam a manutenção do tratamento. Além disso, nalguns casos é prática clínica realizar um número pré-estabelecido de tratamentos e suspender mesmo na ausência de progressão de doença (como por exemplo, com os taxanos). Assim, torna-se relevante discutir a evidência para a utilização de eventuais esquemas de manutenção após a suspensão da QT, idealmente após ter sido atingido um melhor controlo da doença. Os esquemas de terapêutica de manutenção devem ser bem tolerados e permitir um controlo da doença residual, a existir. [V,A]

Embora a evidência científica seja escassa e baseada em ensaios com um baixo número de doentes, nalguns casos não aleatorizados e já realizados há alguns anos, importa discutir três tipos de tratamento de manutenção: 1) manutenção com HT; 2) manutenção com QT; 3) manutenção com combinações de tratamentos.

### 1) Manutenção com HT

A terapêutica de manutenção com HT é prática clínica comum, apesar da escassez de evidência científica publicada sobre HT de manutenção após a suspensão da QT. [III,B] Destacam-se três estudos publicados que responderam especificamente a esta questão, dos quais apenas um era aleatorizado e com baixo número de doentes. No geral, nestes ensaios verificou-se um aumento do tempo até progressão (TAP) da doença, mas sem aumento estatisticamente significativo da SG. Um outro estudo avaliou o impacto da HT de manutenção e de fatores de prognóstico em doentes com resposta objetiva ou doença estável após terem sido tratados com epirrubina. Os resultados mostraram um resultado positivo em termos de SG.

Sumarizamos de seguida os resultados destes ensaios:

i) Num ensaio de fase III publicado em 1999, Kloke *et al.*<sup>28</sup> investigaram o uso de acetato de medroxiprogesterona (MPA) em doentes que responderam previamente ao tratamento com epirrubina e ifosfamida. Os doentes sem progressão de doença após 6 ciclos de QT foram aleatorizados para tratamento com MPA (500 mg) ou ficaram sob vigilância até progressão da doença. Num total de 90 doentes aleatorizados, o TAP mediano foi de 4,9 meses nos doentes tratados com HT *versus* 3,7 meses para os doentes *intent-to-treat* ( $p=0,02$ ) e 4,9 meses *versus* 3,0 meses, respetivamente, na análise final. Não houve diferenças na SG (17,4 *versus* 18 meses, respetivamente). De referir que se trata de um ensaio antigo, em que foi utilizada uma HT baseada em progestagénio atualmente considerada obsoleta e em que foram incluídos doentes com cancro da mama RH-;

ii) Em 2002, Montemurro *et al.*<sup>29</sup> analisaram o papel da HT de manutenção após QT de alta dose e transplante medular. Foram analisados retrospectivamente os dados relativos a 109 doentes com doença hormonossensível que permaneceram 4 meses sem progressão de doença após o transplante. Do total de doentes incluídos, 55 receberam HT de

manutenção (vários tipos de HT). A análise multivariada demonstrou um benefício estatisticamente significativo para a HT de manutenção em termos de SLP (HR 0,58; 95% CI: 0,362-0,931). Mais uma vez, trata-se de um ensaio antigo, que estuda a realização da HT após uma estratégia de QT de alta dose, atualmente não indicada no tratamento do cancro da mama;

iii) Em 2008 Dufresne *et al.*<sup>30</sup> analisaram fatores que influenciavam a SLP e SG após QT de primeira linha em doentes com cancro da mama metastático RH+. Os doentes com progressão precoce da doença sob QT foram excluídos. De um total de 560 doentes incluídas no estudo, as que apresentavam resposta ou doença estável após QT foram incluídas. A HT de manutenção foi realizada em 308 doentes, com resultados semelhantes aos observados em estudos prévios. Os fatores associados com melhor SLP foram a localização da doença, o número de localizações de doença metastática, o intervalo livre inicial de doença, a HT prévia, a resposta à QT e a administração de HT de manutenção. Demonstrou-se um aumento significativo da SLP (16,3 *versus* 7,77 meses;  $p<0,001$ ) e da SG (48,08 *versus* 30,03 meses;  $p<0,0001$ ), independente da resposta à QT. No entanto, é de assinalar o possível viés de seleção neste estudo devido à sua natureza retrospectiva.

iv) Um estudo de 1997 de Berruti *et al.*<sup>31</sup> examinou fatores de prognóstico em doentes com cancro da mama metastático que responderam a QT com epirrubina em 1.ª linha. Neste estudo, que não foi desenhado especificamente para responder à questão da eficácia da HT de manutenção, 104 doentes de um total de 169 receberam este tratamento. Os doentes que receberam HT de manutenção apresentaram sobrevivência mais longa, com significância estatística nos diferentes subgrupos de prognóstico específicos.

### 2) Manutenção com QT

Os doentes tratados com QT até progressão de doença apresentam melhores taxas de resposta e TAP mais longas. Uma meta-análise publicada em 2011, que reviu 11 ensaios randomizados incluindo 2269 doentes, demonstrou um aumento significativo na SLP (HR, 0,64; CI: 0,55-0,76;  $p<0,001$ ) e um benefício pequeno, embora estatisticamente significativo, na SG para as doentes que mantiveram tratamento até progressão ou toxicidade inaceitável, em comparação com as doentes que fizeram um número pré-estabelecido de

tratamentos (os esquemas de QT e o número de ciclos realizados variaram nesta meta-análise)<sup>32</sup>.

Ao longo dos anos foram realizados vários estudos sobre o papel da QT de manutenção, nomeadamente com CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil), que mostraram ganhos em termos de SLP, não observáveis em termos de SG. No entanto, os efeitos adversos observados resultaram na suspensão do tratamento e, em alguns doentes, resultaram na diminuição da QdV<sup>33-35</sup>.

A utilização de esquemas terapêuticos menos tóxicos e mais cómodos de QT tem permitido a sua utilização de uma forma prolongada, muitas vezes até progressão de doença. Um estudo de fase III publicado em 2013<sup>36</sup>, em que foi utilizada a combinação de paclitaxel e gemcitabina como tratamento de manutenção após os 6 ciclos iniciais de QT, mostrou-se benéfico para as doentes. Este ensaio randomizou as doentes com resposta ou doença estável para tratamento de manutenção ou somente observação. Foi possível demonstrar um aumento da SLP para o grupo de manutenção (7,5 *versus* 3,8 meses,  $p < 0,026$ ) e também uma melhor SG (32,3 *versus* 23,5 meses;  $p < 0,047$ ), embora com uma toxicidade significativamente superior<sup>36</sup>.

Atualmente a utilização de esquemas de QT oral, tanto em esquema clássico, como em esquema metronómico, como é o caso da capecitabina ou da vinorelbina, tem permitido aumentar a duração do tratamento, com redução das toxicidades. A capecitabina foi estudada especificamente como tratamento de manutenção, nomeadamente num ensaio chinês que randomizou as doentes após tratamento inicial com vinorelbina e capecitabina, com aumento da sobrevivência<sup>37</sup>. Um estudo retrospectivo com 79 doentes comparou a HT e a QT com capecitabina como tratamentos de manutenção, após tratamento de 1.ª linha com docetaxel e capecitabina, com aumento da SLP para a HT (6,1 meses no grupo da capecitabina *versus* 11,5 meses no grupo que recebeu HT;  $p = 0,045$ )<sup>38</sup>.

O ensaio de fase III randomizado CAMELLIA em doentes com cancro da mama HER2-, atualmente em recrutamento, irá investigar o papel da QT de manutenção com capecitabina em dose metronómica ou em esquema intermitente, após tratamento de 1.ª linha com capecitabina em combinação com docetaxel.

### 3) Manutenção com combinação de tratamentos

No ensaio de fase III IMELDA<sup>39</sup>, as doentes tratadas

em 1.ª linha com docetaxel e bevacizumab foram randomizadas para um tratamento de manutenção com capecitabina na dose convencional em combinação com bevacizumab ou bevacizumab em monoterapia. O braço da combinação demonstrou uma melhor SLP e SG, com 11,0 *versus* 4,3 meses ( $p < 0,0001$ ) e 39 *versus* 23,7 meses ( $p = 0,0003$ ), respetivamente.

Recentemente, já em 2022, foram publicados os resultados do ensaio BOOSTER<sup>40</sup>, um ensaio de fase II realizado no Japão. As doentes receberam tratamento inicial com paclitaxel em combinação com bevacizumab, tendo sido posteriormente randomizadas para manter o mesmo tratamento ou fazer "switch" para HT de manutenção (IA ou fulvestrant, com ou sem supressão ovárica) em combinação com bevacizumab. Em caso de progressão sob HT, as doentes podiam realizar re-indução com paclitaxel e bevacizumab. Com um seguimento mediano de 21,3 meses, o tempo até à falha da terapêutica (*endpoint* primário) foi mais prolongado no grupo tratamento com HT + bevacizumab em manutenção (16,8 meses *versus* 8,9 meses; HR 0,51 (0,34-0,75);  $p = 0,0006$ ), com um perfil de segurança mais favorável. Apesar destes resultados com combinações com bevacizumab, a utilização deste antiangiogénico não é uma prática clínica comum em Portugal.

#### Em resumo:

1. Vários estudos demonstraram que a HT de manutenção é uma estratégia que pode permitir prolongar a SLP, sem benefício estatisticamente significativo na SG. A evidência científica existente é escassa e baseia-se sobretudo em ensaios clínicos antigos, nalguns casos com tratamentos não utilizados habitualmente na prática clínica atual. [III,B]
2. Apesar do baixo número de estudos clínicos publicados, a HT de manutenção é uma opção terapêutica atrativa, por ser no geral bem tolerada, apresentando assim uma avaliação risco-benefício favorável. [III,B]
3. Atualmente, a HT de manutenção deverá considerar as terapêuticas prévias realizadas, nomeadamente em contexto adjuvante. Deverá também ser tida em conta a hormonossensibilidade prévia, bem como a potencial utilização de combinações de terapêuticas-alvo com HT em contexto de progressão (como p. ex. iCDK4/6, inibidores mTOR e inibidores PIK3CA). [V,B]

4. Apesar de evidência que a QT em manutenção prolonga a resposta a tratamento prévio, existe uma associação a um pior perfil de segurança e não se demonstrou benefício estatisticamente significativo na SG. Apresentando melhor tolerabilidade por parte dos doentes, a opção terapêutica de QT combinada com capecitabina poderá ser equacionada nomeadamente em esquema metronómico. [V,C]

5. A combinação terapêutica de bevacizumab e HT em manutenção resultou num atraso no tempo de progressão da doença, após tratamento inicial de QT. No entanto, este tipo de tratamento não é estandardizado em cancro da mama metastático luminal.

6. As linhas de orientação da ESMO<sup>8</sup> publicadas em 2021 recomendam a continuação de tratamento com HT, podendo representar um atraso na opção de utilizar QT e conseguir benefício clínico em doentes com cancro da mama metastático luminal. [III,B]

7. Os consensos do ABC5<sup>23</sup> publicados em 2020, referem como opção razoável a HT de manutenção após QT, apesar de ainda não ter sido avaliado apropriadamente em ensaios clínicos [III,B] Por outro lado, é referido que não há evidência para a combinação de iCDK4/6 em combinação com HT, após tratamento prévio de QT. Nesta situação, deve-se optar por HT em monoterapia<sup>41</sup>.

## O CANCRO DA MAMA NA MULHER JOVEM

O cancro da mama na mulher jovem (<40 anos de idade) tem sido objeto de projetos de investigação<sup>42</sup> e de *guidelines* emitidas pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica.

Para as mulheres jovens com cancro da mama metastático do subtipo luminal podemos salientar algumas mensagens importantes:

1. Não existem muitos estudos que tenham selecionado uma população específica de mulheres jovens (pré-menopáusicas) em contexto metastático.
2. Em regra, os princípios de atuação terapêutica para mulheres jovens com cancro da mama metastático RH+/HER2-, são semelhantes aos aplicáveis para as mulheres pós-menopáusicas, isto é, 1.ª linha de HT com/sem iCDK4/6 com indicação para associar terapêutica de supressão ovárica nas mulheres pré-menopáusicas. [V,A]

3. Recomenda-se a opção de HT combinada com iCDK4/6 como 1.ª linha de tratamento nas mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama RH+/HER2- luminal. [I,A]

4. O ensaio clínico Monaleesa 7<sup>7</sup> estudou especificamente o impacto da associação de iCDK4/6 à HT (supressão ovárica mais IA) em mulheres jovens (pré-menopáusicas).

Neste ensaio clínico ficou demonstrado o benefício estatisticamente significativo de SG e de TAP da doença na associação terapêutica de iCDK4/6 (ribociclib) à HT;

5. Outros ensaios clínicos, como o PALOMA 3<sup>43</sup> e MONARCH 2<sup>44</sup>, com iCDK4/6, incluíram mulheres pré e pós-menopáusicas;

6. A incidência de mutações por deleção na linha germinativa é mais frequente nas mulheres jovens com cancro da mama, 16,9% *versus* a população geral de mulheres com cancro da mama (10%)<sup>42,45</sup>. Como tal, a deteção de mutações no gene BRCA pode indicar a doente para tratamento com iPARP. Se necessário QT, os doentes com mutações BRCA apresentam maior sensibilidade para platinas;

7. Não está comprovado que as mulheres com cancro da mama metastático com mutação BRCA tenham menor sensibilidade ao tratamento de HT e iCDK4/6 em 1.ª linha.

## EXISTE LUGAR A PAINÉIS GENÓMICOS ALARGADOS?

O cancro da mama é uma doença heterogénea, associada a múltiplas alterações genéticas<sup>46</sup>.

Com o desenvolvimento das ciências básicas, nomeadamente do diagnóstico molecular e novas técnicas de sequenciação genómica, o tratamento do cancro entrou numa nova era, a da medicina de precisão. A descoberta de novos fármacos com ação em alvos moleculares específicos, bem como a caracterização de alterações preditivas de prognóstico e resposta à terapêutica têm sido fundamentais para otimizar e personalizar o tratamento do cancro.

O *next-generation sequencing* (NGS) permite a sequenciação de ADN e ARN automatizado, num curto período de tempo<sup>47</sup>. A sua utilidade na prática clínica é ainda questionável, apesar de que teoricamente

permitirá um conhecimento que poderá ser essencial para o futuro. No sentido de uniformizar a sua aplicabilidade têm vindo a ser desenvolvidas escalas de validação para a sua utilização<sup>48</sup>.

A ESCAT (ESMO *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*)<sup>49</sup>, é um exemplo de uma escala composta por 5 níveis de classificação das alterações genéticas. Estudos recentes (SAFIRO-2-BREAST<sup>50</sup>) validam a recomendação da ESMO de que doentes com alterações genómicas com classificação de ESCAT II não devem ser administradas terapêuticas alvo. [I,D]

O tratamento primário da doença RH+/HER2- recomendado é a terapêutica endócrina. Mutações nos receptores de estrogénio (RE) são fator de resistência à terapêutica endócrina. A mutação ESR1, presente em cerca de 20-40% dos doentes previamente tratados com IA, é preditiva de resistência à terapêutica com IA e de resposta a inativadores do recetor de estrogénio (SERD). Estes dados são ainda preliminares.

Outro mecanismo identificado de resistência endócrina é a presença da mutação NF1, sendo que ainda não existe qualquer terapêutica específica para esta mutação.

A presença da mutação PIK3CA é preditiva de resposta ao tratamento com alpelisib, tendo sido a sua eficácia demonstrada mesmo após a utilização de iCDK4/6 com uma mediana de SLP de 7,4 meses, sendo que 50,4% dos doentes se mantêm sem evidência de progressão após 6 meses<sup>12,51</sup>.

AKT, é uma cinase intracelular, com um importante papel na sobrevivência celular e apoptose. A mutação *AKT1 E17K* é uma mutação somática que ativa a via PI3K/Akt/mTOR<sup>52</sup>. A desregulação desta via é um evento comum no cancro da mama, nomeadamente na doença RH+/HER2-. A inibição AKT tem sido objeto de estudo com diferentes fármacos, nomeadamente capisertib e ipatasertib, atualmente com ensaios fase III em doentes RH+/HER2- a decorrer<sup>53</sup>.

A fusão NTRK é pouco frequente em cancro da mama, mais rara ainda em tumores RH+, com uma percentagem inferior a 0,13%<sup>53</sup>. Assim, apesar da sua resposta altamente favorável à terapêutica com larotrectinib ou entrectinib, não será um potencial alvo neste subgrupo de doentes.

A presença da mutação germinativa BRCA1/2 - presente em cerca de 5-10% dos casos - torna estes doentes particularmente sensíveis à utilização de iPARP, resultando num aumento estatisticamente significativo da SLP. De referir que o estudo da mutação somática não substitui o teste da mutação germinativa.

Assim, e apesar da heterogeneidade genética demonstrada e da sua potencial aplicabilidade, sobretudo na doença avançada, não existe, à data, uma indicação formal para a realização de NGS na prática clínica.

No entanto, na perspetiva de investigação clínica, e atendendo à velocidade a que novos alvos moleculares e fármacos vão sendo descobertos, será de vital importância a inclusão destes doentes em programas de *screening* molecular.

### **O PAPEL DA RADIOTERAPIA (RT) NESTE GRUPO DE DOENTES - O QUE JÁ SABEMOS E O QUE AINDA PRECISAMOS DE SABER**

O cancro da mama metastático, designadamente o subgrupo RH+/HER-, pode ser diagnosticado em fase de doença oligometastática até doença disseminada em diversos órgãos.

A metastização óssea é a mais predominante neste subgrupo de cancro de mama, e a RT utilizada em 60% dos casos de cancro da mama metastático beneficia o controlo de sintomas (impacto na QdV) e significativamente a SG com o tratamento ablativo (consensos oligometastático)<sup>54,55</sup>. Como tal recomenda-se o uso de RT, na ausência de risco evidente de fratura, para o tratamento de metástases ósseas. [I,A]

O tratamento multidisciplinar com terapêutica sistémica (HT, QT), agentes modeladores do osso (bisfosfonatos, denosumab), radiofármacos, cirurgia e/ou RT são determinantes no controlo da doença e de sintomas (dor, fratura, sintomas neurológicos)<sup>56,57</sup>.

A metastização cerebral, meníngea e medular ocorre em 15-25% das doentes com cancro de mama (maior incidência nos doentes com tumores triplos negativos (TN) ou HER2+)<sup>58</sup>. O tratamento preconizado é baseado nas características da doente (prognóstico específico de diagnóstico - GPA) e na localização e número de lesões metastáticas no SNC. As opções terapêuticas incluem a Neurocirurgia, a RT e a corticoterapia. Diversas opções terapêuticas com RT

estão estudadas desde RT holocraneana (aumenta sobrevida média *versus* corticoterapia/tratamentos de suporte) com a limitação do potencial declínio cognitivo (testes neurocognitivos variados). Existem, no entanto, várias estratégias ensaiadas (poupança de hipocampo, memantina) melhoraram a avaliação neurocognitiva. Por outro lado, a radiocirurgia (RC) apresenta maior controlo local, com menor impacto neurocognitivo. No contexto de metastização cerebral única o melhor resultado terapêutico na SG combina a cirurgia com RC da locorregional<sup>58-60</sup>.

O progresso da abordagem terapêutica é realizado através da compreensão de qual a melhor abordagem em termos de sequência e interação das terapêuticas existentes e das surgentes com ação no SNC.

### **CIRURGIA DO PRIMÁRIO OU DAS METÁSTASES À DISTÂNCIA - HÁ INDICAÇÃO NA DOENÇA ESTÁDIO IV NÃO OLIGOMETASTÁTICA?**

Nos estudos clínicos de cirurgia do tumor primário em doentes diagnosticados em estadio IV, a maioria apresentava doença oligometastática. Neste contexto, os estudos retrospectivos, mesmo de base populacional, concluíram que o tratamento sistémico neoadjuvante com boa resposta seguido de cirurgia do tumor primário, pode melhorar a sobrevivência mediana, mas os estudos prospetivos<sup>61</sup> não corroboraram estes resultados. Portanto, no contexto da doença oligometastática, em casos selecionados, como, por exemplo, quando se verifica uma resposta eficaz à terapia sistémica, deve ser considerada a cirurgia do primário<sup>6,61</sup>. [V,C]

Em doentes selecionados, com metástases isoladas ou mesmo múltiplas, desde que no mesmo órgão, a cirurgia curativa deve ser considerada desde que seja possível a obtenção de margens de segurança adequadas uma vez que alguns trabalhos revelaram melhoria da sobrevivência mediana. [IV,A] No âmbito da doença em estadio IV não oligometastática a cirurgia não tem indicação. [IV,A]

A indicação cirúrgica do tumor primário, numa doente com doença não oligometastática, só deve ser considerada como tratamento paliativo (lesão ulcerada, sangrativa, dolorosa, com mau odor, etc)<sup>62</sup> porém a radioterapia pode, igualmente, ser tida em conta<sup>63</sup>. [IV,B]

A eletroquimioterapia também pode ser uma opção para abordar as metástases cutâneas ou subcutâneas de cancro da mama<sup>64</sup>. [IV,C]

## **SUORTE E (RE)HABILITAÇÃO DOS LONGOS SOBREVIVENTES**

### **1. Importância da questão:**

Da análise de mulheres adultas inseridas na base de dados norte-americana SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), diagnosticadas entre 2010 e 2013 (N=159,344), 7.578 mulheres (4,8%) tinham estadio IV ao diagnóstico. Destas, 60,6% eram do tipo luminal HER2-, as quais tiveram uma SG mediana de 36 meses (95% CI: 34,1-37,9).

Em 79,7% destas doentes, a metastização foi apenas óssea. Do global das doentes incluídas com doença metastizada ao diagnóstico, confirmou-se que as doentes com metástases ósseas são as que têm uma mediana da SG melhor, de 41,0 meses (95% CI: 38,0-44,0)<sup>65</sup>.

Evidência mais recente sugere que o cancro da mama metastizado *de novo* e o cancro da mama metastizado recorrente partilham características moleculares e alguns comportamentos biológicos. Contudo, observa-se prognóstico pior para o cancro da mama metastizado recorrente, que se pensa que esteja relacionado com a resistência adquirida a alguns dos tratamentos disponíveis<sup>66</sup>.

Os dados apresentados<sup>67</sup> indicam que os doentes com cancro da mama metastizado luminal HER2- vivem com a doença, sob terapêutica crónica, durante muito tempo, o que nos coloca questões importantes a nível dos cuidados de suporte e da habilitação destes doentes de forma a que tenham a melhor QdV, tanto a nível social como profissional.

Transversal a todas as questões, que serão abordadas de seguida, é a recomendação da ESMO de que os *patient-reported outcomes* (PRO) devem integrar as avaliações regulares do doente com cancro da mama avançado. [V,A] Os PRO capturam a experiência do doente, o impacto do tratamento e das toxicidades no estado de saúde. Incluem também áreas da QdV e da satisfação com os cuidados<sup>8</sup>.

**2. Questões na sobrevivência longa no cancro da mama luminal HER2- avançado, nomeadamente recorrente de efeitos adversos de HT, ou transversais a outros subtipos de cancro avançado, devem ser referidas e discutidas. Algumas dizem respeito a eventos adversos da hormonoterapia a que estas doentes são**

**submetidas durante períodos longos da sua jornada. Outros são transversais aos outros subtipos de cancro da mama, em fase avançada, contudo assumem particular importância nos longos sobreviventes como o são um vasto subgrupo de doentes com cancro da mama luminal HER2- avançado.**

Outros são transversais aos outros subtipos de cancro da mama, em fase avançada, contudo assumem particular importância nos longos sobreviventes como o são um vasto subgrupo de doentes com cancro da mama luminal HER2- avançado.

### 2.1. Fadiga:

A fadiga tem uma prevalência elevada nos doentes que vivem com cancro da mama avançado, exerce um efeito negativo na QdV, limitando o bem-estar físico, psicológico, funcional e social. Como tal, devido a esta complexidade etiológica requer uma abordagem multidimensional.

Os tratamentos eficazes são o exercício físico e as intervenções psicológicas<sup>23</sup>. [I/A] Também a acupuntura demonstrou eficácia em ensaios clínicos randomizados, pelo que se está recomendada no contexto do cancro da mama precoce, o que poderá ser extrapolado para controlo dos mesmos sintomas em contexto avançado<sup>68</sup>. [I,A]

### 2.2. Abordagem dos sintomas da menopausa:

O tratamento sistémico hormonal não está recomendado para tratar os sintomas da menopausa das mulheres com cancro da mama avançado, particularmente nos casos de tumores luminiais<sup>23</sup>. [I,D]

Para os sintomas gerais, estão recomendados: técnicas da Psicologia (*mindfulness*, terapêutica cognitivo-comportamental) e exercício físico<sup>23</sup>. [I,B]

Para os fogachos, estão recomendados: fármacos como a venlafaxina, oxibutina e gabapentina; acupuntura; e terapêutica cognitivo comportamental<sup>23,68</sup>. [I,B]

Para os distúrbios do sono, poderá estar indicada a melatonina<sup>23</sup>. [II,C]

De notar que não existe evidência suficiente de que os fármacos fitoterapêuticos melhorem estes sintomas. Por outro lado, deve ser considerado o risco de interações<sup>23</sup>. [I,D]

### 2.3. Sexualidade:

Os questionários estandardizados podem auxiliar a avaliar o grau de comprometimento.

Uma das abordagens com maior nível de evidência a nível da disfunção sexual é a terapêutica cognitivo-comportamental<sup>68</sup>.

Quando a esperança de vida é limitada, o contacto físico, os afetos, a comunicação emocional e o conforto são particularmente importantes<sup>23</sup>.

A dispareunia, em particular, é causada geralmente por secura vaginal, para a qual as primeiras escolhas são hidratantes vaginais não hormonais. No entanto, se estes não forem eficazes, poderão ser utilizados fármacos vaginais contendo baixas doses de estrogénios<sup>23</sup>. [II/B]

O acompanhamento experiente e dedicado, interdisciplinar, deve estar disponível a todos os doentes com disfunção sexual<sup>68</sup>. [V,A]

### 2.4. Distress - ansiedade e depressão:

Nos sobreviventes de cancro da mama, independentemente do estágio, a experiência de ansiedade e medo do futuro é comum em 20-30%. Acrescem as questões do *distress* relacionado com a autoimagem. As doentes mais jovens têm maior risco de depressão e ansiedade. São fatores protetores o elevado grau de adaptação psicossocial, as relações familiares e as redes de suporte<sup>69</sup>.

É importante que a equipa assistencial seja capaz de realizar uma triagem dos doentes que requerem acompanhamento especializado, por Psicologia e/ou Psiquiatria. [V,A]

Por outro lado, um estilo de vida saudável e a prática regular de exercício físico supervisionado e adaptado, preferencialmente em grupo, estão associados a melhoria das situações de depressão e ansiedade<sup>70</sup>, pelo que se recomenda a prática de exercício físico. [I,A]

### 2.5. Saúde cardiovascular e metabolismo:

Nos doentes previamente tratados com agentes potencialmente cardiotoxicos (antraciclina, radioterapia da parede torácica esquerda e, no caso dos tumores HER2+, os anti-HER2), a disfunção cardíaca deve ser despistada por ecocardiograma, independentemente

do tempo mediado desde a realização do tratamento, uma vez que este efeito pode ser tardio<sup>69</sup>. [I,A]

Para além desta questão, os sobreviventes de cancro da mama, em particular quando tratados com os IA, têm uma maior probabilidade de doenças cardiovasculares e fatores de risco<sup>54</sup> pelo que a história clínica e investigação complementar devem focar-se também nos seguintes aspetos:

- › Estilos de vida (tabagismo, ingestão regular de bebidas alcoólicas, obesidade e sedentarismo, isto é, o não cumprimento das recomendações de atividade física de, no mínimo, 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade física vigorosa por semana); [V,A]
- › Características demográficas (idade, história familiar, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia); [V,A]
- › Doença cardíaca prévia (insuficiência cardíaca, disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia, doença das artérias coronárias, arritmias)<sup>69</sup>. [V,A]

Em particular o ganho ponderal é comum nas doentes tratadas com HT e, para além de estar associado a comorbilidades cardiovasculares e agravamento prognóstico do cancro da mama, está também relacionado com a fadiga, declínio funcional e diminuição da QdV. A evidência científica mostra que a intervenção potencialmente eficaz é multidisciplinar e envolve a modificação comportamental através da terapêutica cognitivo-comportamental associada a exercício físico e dieta<sup>69</sup>.

## 2.5. Osteoporose, metástases ósseas e saúde do osso:

A osteoporose é o problema mais comum em termos da saúde óssea do envelhecimento da população feminina na maioria dos países industrializados<sup>69</sup>. Sendo um tecido dependente de estrogénio, o osso é fortemente afetado pelos seus níveis circulantes. O tratamento primário do cancro da mama metastizado do tipo luminal é a HT, almejando a redução máxima de estrogénios, na menopausa com a utilização de IA e, na pré-menopausa, com a castração (química ou cirúrgica) de forma a que a HT com IA possa ser utilizada eficazmente. A redução do nível circulante de estrogénios associada à utilização dos IA pode produzir um rápido aumento do risco de fraturas<sup>53</sup>. Nas doentes tratadas

com IA, recomenda-se a avaliação do risco de fratura a cada 2 anos e que se sigam as *guidelines* da ESMO relativas à prevenção e/ou tratamento da osteoporose induzida pela HT, com agentes farmacológicos<sup>69,71</sup>. [V,A]

Relativamente à metastização óssea, que, como já vimos, é a forma mais comum de metastização deste subtipo de cancro da mama, recomenda-se que:

- › Exista uma abordagem multidisciplinar de forma a reduzir o risco de eventos esqueléticos; [V/A]
- › Exista avaliação cirúrgica (Ortopedia e/ou Neurocirurgia) nos casos de lesões de ossos longos, vértebras e, de forma emergente, em situações de compressão medular; [IV/A]
- › Seja discutido o tratamento de radioterapia em lesões de risco moderado de fratura e em situações de dor moderada a severa apesar do tratamento analgésico ótimo; [I/A]
- › Seja efetuado tratamento de suporte com agentes modificadores de osso (bisfosfonatos ou denosumab) independentemente dos sintomas<sup>23</sup>. [I/A]

O exercício físico é um importante coadjuvante da saúde óssea, tanto em populações saudáveis de mulheres na menopausa como em populações com cancro da mama avançado.

Nos doentes com metástases ósseas, é fundamental que se pesem os potenciais benefícios para a saúde e os riscos de complicações esqueléticas, conforme revisão publicada recentemente no *Journal of Clinical Oncology*<sup>71</sup>. Assim, assume particular importância a integração dos profissionais prescritores de exercício físico nas equipas multidisciplinares, devidamente qualificados e com formação em Oncologia. Deve ser dado ênfase ao alinhamento postural, controlo de movimento e técnicas corretas, tendo em conta as recomendações médicas relativas à localização das lesões com potencial risco de complicações<sup>71</sup>. [I,A]

## 2.7. Sintomas musculoesqueléticos:

Os sintomas musculoesqueléticos mais frequentemente identificados nas mulheres tratadas com HT, em particular com os IA, são: artralguas, mialgias, artrites, tendinite e síndrome poliálgica. Esta observação é transversal ao contexto da HT (adjuvante ou paliativo)<sup>68</sup>.



Uma estratégia que tem alguma eficácia é o *switch* de IA. Em termos farmacológicos, a duloxetina demonstrou melhoria das artralguas e da QdV. Com o mesmo grau de evidência, surgem as terapêuticas não farmacológicas como a acupuntura e exercício físico.

Recomenda-se também o apoio interdisciplinar, que envolva, se necessário, a Medicina Física e Reabilitação, Reumatologia, Psicologia e/ou a Consulta da Dor, para uma adequada orientação. [V,A]

### 2.8. Saúde oral:

A HT com IA aumenta o risco de doença periodontal com possível impacto na QdV, bem como a realização prévia de tratamentos de QT também está associada a degradação da saúde oral<sup>72</sup>. Assim, idealmente, todos os doentes com cancro da mama avançado deverão ter uma avaliação inicial por Estomatologia e a devida orientação para a comunidade ou manutenção do seguimento, conforme as necessidades do doente. [V,A]

O estudo apresentado na ASCO22 com denosumab (*follow up* 8 anos) em adjuvante em doentes em tratamento com inibidores da aromatase (IA) e ao longo de todo o tratamento com IA: 50% de redução de fraturas e não se verificaram casos de necrose mandibular.

### 3. Conclusão:

Para o melhor acompanhamento às pessoas que vivem com e para além do cancro da mama avançado

luminal HER2-, é fundamental que exista uma equipa especializada e multi e interdisciplinar, que atue desde o diagnóstico e ao longo de toda a jornada do doente, em conjunto com a família e cuidadores, se assim for a vontade do doente.

Desta equipa, deverão fazer parte integrante e ativa as especialidades de Psicologia, Reabilitação e exercício físico, Nutrição e Serviço Social. [V,A] As restantes valências, como a Ginecologia/Medicina Sexual, Estomatologia, entre outras, deverão estar atualizadas e responder *on demand*. [V,A] Os Cuidados Paliativos deverão ser integrados precocemente na jornada do doente com cancro da mama avançado, idealmente na altura do seu diagnóstico<sup>8,23</sup>. [V, A]

#### REFERÊNCIAS

1. Lüftner, D. *et al.* ABC6 Consensus: Assessment by a Group of German Experts. *Breast Care* 17, 90-100 (2022).
2. Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 31, 1623-1649 (2020).
3. Mateo, J. *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 29, 1895-1902 (2018).
4. Neven, P. *et al.* Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res* 23, 87 (2021).
5. Cristofanilli, M. *et al.* Overall Survival With Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. *Clin Cancer Res* (2022) doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
6. Hortobagyi, G. N. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 386, 942-950 (2022).
7. Tripathy, D. *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19, 904-915 (2018).
8. Gennari, A. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 32, 1475-1495 (2021).

9. Johnston, S. *et al.* Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer* 7, 80 (2021).
10. Yardley, D. A. *et al.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 30, 870–84 (2013).
11. Berger, F. *et al.* Randomised, open-label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with endocrine therapy, guided by ESR1 mutation monitoring in oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients: study design of PADA-1. *BMJ Open* 12, e055821 (2022).
12. Rugo, H. S. *et al.* Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 22, 489–498 (2021).
13. Bardia, A. *et al.* Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *Cancer Res* 82, GS2-02-GS2-02 (2022).
14. Mayer, E. L. *et al.* Palbociclib after CDK and endocrine therapy (PACE): A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab for endocrine pre-treated ER+/HER2- metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36, TPS1104-TPS1104 (2018).
15. van Ommen-Nijhof, A. *et al.* Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer - the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 18, 1146 (2018).
16. Robson, M. E. *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 30, 558–566 (2019).
17. Litton, J. K. *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 31, 1526–1535 (2020).
18. Cortesi, L., Rugo, H. S. & Jackisch, C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol* 16, 255–282 (2021).
19. Collet, L. *et al.* PARP Inhibitors: A Major Therapeutic Option in Endocrine-Receptor Positive Breast Cancers. *Cancers (Basel)* 14, (2022).
20. Collins, J. M. *et al.* A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther* 9, 575–589 (2021).
21. Dawood, S. *et al.* Optimizing the management of HER2-negative metastatic breast cancer in the era of PARP inhibitors-proceedings from breast cancer expert group meeting. *Chin Clin Oncol* 9, 61 (2020).
22. Luis, A. C. *et al.* GRUPO DE TUMORES HEREDITÁRIOS PRograma Nacional de Genética e Cancro (PROGO).
23. Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 31, 1623–1649 (2020).
24. Diéras, V. *et al.* Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21, 1269–1282 (2020).
25. Slamon, D. J. *et al.* Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 32, 1015–1024 (2021).
26. Slamon, D. J. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 382, 514–524 (2020).
27. Im, S.-A. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381, 307–316 (2019).
28. Kloke, O. *et al.* Maintenance treatment with medroxyprogesterone acetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: results of a randomized trial. Essen Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 55, 51–9 (1999).
29. Montemurro, F. *et al.* Factors affecting progression-free survival in hormone-dependent metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation: role of maintenance endocrine therapy. *Bone Marrow Transplant* 29, 861–6 (2002).
30. Dufresne, A. *et al.* Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci* 5, 100–5 (2008).
31. Berruti, A. *et al.* Prognostic factors in metastatic breast cancer patients obtaining objective response or disease stabilization after first-line chemotherapy with epirubicin. Evidence for a positive effect of maintenance hormonal therapy on overall survival. *Anticancer Res* 17, 2763–8.

- 32.** Gennari, A. *et al.* Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29, 2144-9 (2011).
- 33.** Muss, H. B. *et al.* Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 325, 1342-8 (1991).
- 34.** Falkson, G. *et al.* Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 16, 1669-76 (1998).
- 35.** Nooij, M. A. *et al.* Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer* 39, 614-21 (2003).
- 36.** Park, Y. H. *et al.* Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol* 31, 1732-9 (2013).
- 37.** Lv, H. *et al.* Efficacy of capecitabine-based combination therapy and single-agent capecitabine maintenance therapy in patients with metastatic breast cancer. *Chin J Cancer Res* 26, 692-7 (2014).
- 38.** Liang, X. *et al.* First-line chemotherapy with docetaxel plus capecitabine followed by capecitabine or hormone maintenance therapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Oncol Lett* 9, 987-993 (2015).
- 39.** Gligorov, J. *et al.* Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15, 1351-60 (2014).
- 40.** Saji, S. *et al.* Switch maintenance endocrine therapy plus bevacizumab after bevacizumab plus paclitaxel in advanced or metastatic oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (BOOSTER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23, 636-649 (2022).
- 41.** Rossi, S. *et al.* Maintenance hormonal and chemotherapy treatment in metastatic breast cancer: a systematic review. *Future Oncol* 12, 1299-307 (2016).
- 42.** Kumar, R. *et al.* Oncobiology and treatment of breast cancer in young women. *Cancer Metastasis Rev* (2022) doi:10.1007/s10555-022-10034-6.
- 43.** Cristofanilli, M. *et al.* Overall Survival With Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. *Clin Cancer Res* (2022) doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305.
- 44.** Neven, P. *et al.* Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res* 23, 87 (2021).
- 45.** Gómez-Flores-Ramos, L., Castro-Sánchez, A., Peña-Curiel, O. & Mohar-Betancourt, A. Molecular Biology In Young Women With Breast Cancer: From Tumor Gene Expression To DNA Mutations. *Rev Invest Clin* 69, 181-192.
- 46.** Sultova, E. *et al.* NGS-guided precision oncology in metastatic breast and gynecological cancer: first experiences at the CCC Munich LMU. *Arch Gynecol Obstet* 303, 1331-1345 (2021).
- 47.** Mardis, E. R. The Impact of Next-Generation Sequencing on Cancer Genomics: From Discovery to Clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 9, (2019).
- 48.** Mosele, F. *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 31, 1491-1505 (2020).
- 49.** Mateo, J. *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 29, 1895-1902 (2018).
- 50.** Bachelot, T. *et al.* Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIRO2-BREAST IMMUNO trial. *Nat Med* 27, 250-255 (2021).
- 51.** André, F. *et al.* Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32, 208-217 (2021).
- 52.** Wu, W. *et al.* Effects of AKT1 E17K mutation hotspots on the biological behavior of breast cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 13, 332-346 (2020).
- 53.** Martorana, F. *et al.* AKT Inhibitors: New Weapons in the Fight Against Breast Cancer? *Front Pharmacol* 12, 662232 (2021).
- 54.** Palma, D. A. *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38, 2830-2838 (2020).
- 55.** Chmura, S. *et al.* Evaluation of Safety of Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Patients With Multiple Metastases: Findings From the NRG-BR001 Phase 1 Trial. *JAMA Oncol* 7, 845-852 (2021).
- 56.** Kennecke, H. *et al.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 28, 3271-7 (2010).

57. Ignatov, A., Eggemann, H., Burger, E. & Ignatov, T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 144, 1347–1355 (2018).
58. le Rhun, E. *et al.* EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 28, iv84–iv99 (2017).
59. Hsu, I.-C. *et al.* Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78, 751–8 (2010).
60. Soffietti, R. *et al.* Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 19, 162–174 (2017).
61. Cardoso, M.-J. & Mokbel, K. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer. The unanswered question. *Breast* 58, 170–172 (2021).
62. Kirby Bland, Edward Copeland, V., Suzanne Klimberg & William Gradishar. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. (2017).
63. Jacobson, G. *et al.* Palliative radiation therapy for symptomatic advanced breast cancer. *Sci Rep* 11, 5282 (2021).
64. Russano, F. *et al.* The Role of Electrochemotherapy in the Cutaneous and Subcutaneous Metastases From Breast Cancer: Analysis of Predictive Factors to Treatment From an Italian Cohort of Patients. *Front Oncol* 11, 772144 (2021).
65. Gong, Y., Liu, Y.-R., Ji, P., Hu, X. & Shao, Z.-M. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep* 7, 45411 (2017).
66. Wang, R. *et al.* The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* 19, 1091 (2019).
67. Lüftner, D. *et al.* ABC6 Consensus: Assessment by a Group of German Experts. *Breast Care* 17, 90–100 (2022).
68. Franzoi, M. A. *et al.* Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 22, e303–e313 (2021).
69. Nardin, S. *et al.* Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol* 10, 864 (2020).
70. Campbell, K. L. *et al.* Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 51, 2375–2390 (2019).
71. Campbell, K. L. *et al.* Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncol Pract* 18, e697–e709 (2022).
72. Eagle, I. *et al.* Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors versus postmenopausal controls: a longitudinal analysis. *J Clin Periodontol* 43, 659–67 (2016).

# TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA METASTÁTICO TRIPLO NEGATIVO E HER2+

## **COORDENADOR**

**Paulo Cortes**, Hospital Lusíadas Lisboa

## **MEMBROS**

**Catarina Portela**, Hospital de Braga

**Helena Pereira**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Margarida Brito**, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

**Marta Sousa**, Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro

**Miguel Barbosa**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**Rita Garcia**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

**Rita Sousa**, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte

**Rui Dinis**, Hospital do Espírito Santo de Évora

**Sandra Bento**, Hospital de Santarém

**Sofia Braga**, Hospital Fernando Fonseca

**Sónia Oliveira**, Centro Hospitalar Lisboa Central



## CANCRO DA MAMA METASTÁTICO POSITIVO PARA RECETOR 2 DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (HER2+)

### 1. QUAL A MELHOR ABORDAGEM DE 1.ª LINHA TERAPÊUTICA NO DOENTE COM CANCRO DA MAMA HER2+ METASTIZADO, SEM TERAPÊUTICA PRÉVIA?

#### a) Doentes com condições para realizar quimioterapia e tratamento anti-HER2

O tratamento de 1.ª linha preferencial em tumores HER2+ metastizados, sem tratamento prévio com quimioterapia (QT) ou terapêutica alvo anti-HER2, é o esquema com taxano + trastuzumab + pertuzumab, tanto nos tumores positivos para recetores hormonais (RH+) como nos negativos para recetores hormonais (RH-).

O estudo de fase III CLEOPATRA<sup>2</sup> demonstrou maior eficácia e segurança da adição de pertuzumab em combinação com docetaxel e trastuzumab. Quando comparado com a combinação terapêutica docetaxel, trastuzumab e placebo, verificou-se um aumento de 33% da sobrevivência livre de progressão (SLP) e de 16,3 meses na sobrevivência global (SG).

O estudo clínico de fase III PERUSE3, demonstrou a eficácia e segurança da combinação terapêutica trastuzumab + pertuzumab com os diferentes taxanos à escolha do investigador (paclitaxel (54%) docetaxel (41%) ou nab-paclitaxel (5%)). Os resultados foram consistentes com os observados no estudo CLEOPATRA, com a mediana da SG a exceder os 5 anos. O estudo sugere que o paclitaxel é por isso uma alternativa válida ao docetaxel. Neste ensaio clínico<sup>3</sup>, após a descontinuação da quimioterapia, era permitido o tratamento com hormonoterapia (HT), mantendo o duplo-bloqueio HER2.

O estudo VELVET<sup>4</sup> randomizou doentes com neoplasia de mama avançada HER-2 positiva sem tratamento prévio, para tratamento com trastuzumab, pertuzumab e vinorelbina. A taxa de resposta foi de 74% e a SLP mediana de 14,3 meses, revelando ser um esquema ativo e seguro e uma alternativa razoável para os doentes que apresentam contraindicação ao uso de taxano.

#### Recomendação

1) O tratamento de 1.ª linha preferencial em tumores HER2+ metastizados, sem tratamento prévio com quimioterapia (QT) ou terapêutica alvo anti-HER2, é

o regime com taxano (docetaxel ou paclitaxel) combinado com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab, tanto nos doentes com tumores RH+ como nos com tumores RH-. [II, A]

2) A associação terapêutica de vinorelbina combinada com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab é uma alternativa ao tratamento de 1.ª linha com taxano combinado com trastuzumab e pertuzumab, para os doentes com alguma contraindicação para realizar taxanos. [III, A]

3) Nos doentes em que se obtém resposta clínica ou doença estabilizada após terapêutica de 1.ª linha com taxano combinado com trastuzumab e pertuzumab, a quimioterapia pode ser descontinuada e é recomendada a manutenção do duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab. [I, A]

4) Nos doentes com tumores HER2+/RH+, quando se descontinua a quimioterapia, recomenda-se a manutenção de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab + pertuzumab em associação com HT. [II, B]

5) Nos doentes com tumores HER2+ e RH -, quando se descontinua a quimioterapia, recomenda-se a manutenção apenas de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab + pertuzumab. [II, B]

#### Abordagem de 1.ª linha terapêutica no doente com cancro da mama HER2+ metastizado sem condições para realizar quimioterapia.

No tratamento de 1.ª linha dos tumores HER2+ avançados não é recomendada a abstenção de quimioterapia, salvo exceções. A realização de tratamento de 1.ª linha, apenas com hormonoterapia e terapêutica alvo anti-HER2, deve ser reservada para os doentes sem condições clínicas de realizar o tratamento estandardizado (taxano + trastuzumab + pertuzumab).

Não é recomendado a utilização de HT em monoterapia, sem associação de terapêutica alvo anti-HER2, a não ser em situações que a justifiquem, com por exemplo, a disfunção cardíaca<sup>5</sup>.

Os estudos de fase III TANDEM<sup>6</sup> e o eLEcTRA<sup>7</sup>, mostraram que a adição de trastuzumab com inibidores da aromatase (IA) aumentou a SLP como tratamento de 1.ª linha. Não é claro o benefício da SG.

O estudo clínico de fase II PERTAIN<sup>8</sup>, constituído por 2 braços: 1 com trastuzumab + pertuzumab + IA, o ou

tro com Trastuzumab + IA (referir que cerca de 2/3 dos doentes receberam quimioterapia de indução com taxano, à escolha do investigador) mostrou um benefício na SLP com o duplo bloqueio HER2 (18,9 meses *versus* 15,8 meses). Os ensaios clínicos incluíram doentes pós-menopausicas e a HT com IA. Em mulheres pré-menopausicas deverá ser realizada a supressão ovárica.

Portanto, nos doentes sem condições para quimioterapia poderá realizar-se duplo bloqueio HER2 com ou sem hormonoterapia, dependendo da expressão dos recetores hormonais tal como recomendado nas *guidelines* da ESMO/ABC<sup>5</sup> e NCCN<sup>9</sup> e em Bartsch R. *et al*<sup>10</sup>.

### Recomendação

No tratamento de 1.ª linha de tumores HER2+ avançados não é recomendada a omissão de quimioterapia, salvo exceções. [I,A]

Nos doentes com tumores RH+ a realização de tratamento de 1.ª linha com HT e terapêutica anti-HER2, (preferencialmente com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab) apenas deve ser realizada se houver limitação em realizar o tratamento estandardizado de quimioterapia com trastuzumab e pertuzumab. [II, B]

Nos doentes sem condições para quimioterapia poderá realizar-se duplo bloqueio com ou sem hormonoterapia dependendo da expressão de recetores hormonais. [I,A]

## 2. QUAL A MELHOR ABORDAGEM DE 1.ª LINHA TERAPÊUTICA NO DOENTE COM CANCRO DA MAMA HER2+, COM TERAPÊUTICA PRÉVIA?

Nas doentes que recidivam após tratamento (neo) adjuvante, a escolha de tratamento 1.ª linha é baseada na terapêutica prévia no intervalo livre de tratamento, tomando em consideração o *performance status*, estado clínico do doente, comorbilidades e a disponibilidade dos fármacos.

### a) Qual é a estratégia de tratamento em doentes com cancro da mama HER2+ que recidivam num intervalo de tempo de 12 meses ou superior após tratamento (neo)adjuvante?

O estudo CLEOPATRA incluiu doentes que tinham realizado terapêutica (neo)adjuvante com Trastuzumab há mais de 12 meses (10% da amostra). Esta terapêutica mostrou benefício estatisticamente significativo na SLP e na SG.

### Recomendação

Se ocorrer progressão de doença num intervalo de tempo de 12 meses ou superior após tratamento (neo)adjuvante, recomenda-se o tratamento estandardizado de 1.ª linha com taxano combinado com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.

### b) Qual é a estratégia de tratamento em doentes com cancro da mama HER2+ que recidivam num intervalo de tempo inferior ou igual a 6 meses após tratamento (neo)adjuvante?

O estudo clínico EMILIA incluiu doentes (16%) previamente tratados com taxanos e trastuzumab, tendo sido submetidos a terapêutica com T-DM1 ou combinação de lapatinib com capecitabina. A terapêutica alvo T-DM1 mostrou benefício na SLP (9,6 meses com T-DM1 *versus* 6,9 meses com capecitabina+lapatinib) e na SG (29,9 meses com T-DM1 *versus* 25,9 meses com capecitabina+lapatinib).

O ensaio DESTINY-Breast03<sup>11</sup> comparou T-DM1 *versus* trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Os doentes poderiam ser incluídos se apresentassem progressão de doença durante ou após tratamento com trastuzumab e taxano (em contexto de doença avançada/metastizada) ou progressão de doença no período de 6 meses após tratamento (neo)adjuvante com trastuzumab e taxano.

Houve um aumento significativo da SLP, a SLP mediana não foi alcançada com T-DXd e foi de 6,8 meses com TDM-1 (HR=0,28 para SLP; p=7,8 × 10<sup>-22</sup>).

### Recomendação

Se ocorrer progressão da doença num intervalo de tempo inferior ou igual a 6 meses após tratamento (neo)adjuvante, recomenda-se tratamento estandardizado de 2.ª linha preferencialmente com trastuzumab deruxtecan (T-DXd) quando disponível, ou em alternativa com TDM-1. [I,A]

### c) Qual é a estratégia de tratamento em doentes de cancro da mama HER2+ que recidivam num intervalo entre 6 e 12 meses após tratamento (neo)adjuvante

### Recomendação

Não existe evidência científica que suporte a melhor estratégia terapêutica. Como tal sugerimos a utilizar o tratamento padrão de 1.ª Linha ou de 2.ª Linha referidas anteriormente.



### 3. NO CASO DE REMISSÃO CLÍNICA COMPLETA COM DUPLO BLOQUEIO HER2 O MESMO DEVE SER MANTIDO ATÉ TOXICIDADE E/OU PROGRESSÃO DA DOENÇA, INDEPENDENTEMENTE DO PERÍODO DO TEMPO?

O ensaio CLEOPATRA<sup>2</sup>, validou o tratamento de 1.<sup>a</sup> linha em cancro da mama HER2+ metastizado de quimioterapia (docetaxel) e duplo bloqueio HER2 (pertuzumab/trastuzumab). A análise *end-of-study* foi publicada em 2020 na Lancet e demonstrou um aumento da SG de 57.1 meses no braço de duplo bloqueio *versus* 40.8 meses no braço de trastuzumab e placebo. A SG aos 8 anos foi 37 % no braço de combinação e de 23% no braço de trastuzumab. Dos doentes que continuaram duplo bloqueio 16% não progrediram.

O tratamento com duplo bloqueio HER2 foi mantido até à ocorrência de toxicidade e/ou progressão da doença. Como tal, a recomendação é manter tratamento até que um destes dois eventos ocorra. No entanto, a duração ótima de tratamento alvo anti-HER2 em doentes com resposta clínica e sem toxicidade relevante é desconhecida. Em doentes com resposta completa mantida ao longo dos anos poderá ser considerada a sua suspensão.

Em qualquer dos casos a discussão de duração de tratamento deve ter em conta a sua toxicidade, a vontade do doente e eventuais custos associados.

#### Recomendação

O tratamento com duplo bloqueio HER2 deve ser mantido até toxicidade terapêutica não tolerável e/ou progressão da doença, pelo que a recomendação é manter tratamento até um destes dois eventos se verificar. [II,B]

### 4. RELATIVAMENTE A LINHAS SUBSEQUENTES DE CANCRO DA MAMA METASTIZADO HER2+

A escolha do tratamento dependerá do tratamento previamente realizado, das características do doente, perfil de toxicidade e disponibilidade do fármaco.

A manutenção do bloqueio HER2 após progressão é considerado standard na prática clínica.

#### a. O TDM-1 é ainda o tratamento padrão de 2.<sup>a</sup> linha no cancro da mama HER2+ positivo metastizado após progressão a terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha

#### com pertuzumab/ trastuzumab e taxano? Qual o papel do Trastuzumab deruxcan (TDXd) no algoritmo de tratamento do cancro da mama HER2+ metastizado?

O ensaio DESTINY-Breast-03<sup>12</sup>, demonstrou que o tratamento de 2.<sup>a</sup> linha com T-DXd por comparação com T-DM1, em doentes previamente tratados com taxano está associado a um aumento significativo da SLP aos 12 meses de 75,8% no braço com trastuzumab deruxtecan *versus* 34,1% no braço com T-DM1. Foi também observada uma tendência a favor de um benefício na sobrevivência global a taxa de OS a 12 meses foi de 94,1% para T-DXd e de 85,9% para TDM-1. Obteve-se uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 79.7% com Trastuzumab deruxtecano *versus* 34,2% com T-DM1.

Baseado nestes dados, o trastuzumab deruxtecan é o novo tratamento estandardizado de 2.<sup>a</sup> linha, desde que disponível.<sup>13</sup>

Os resultados obtidos no ensaio de fase II Destiny Breast01<sup>14</sup> validam também a utilização do trastuzumab deruxtecan em linhas subsequentes. No ensaio Destiny Breast01<sup>15</sup> que incluiu 184 doentes que progrediram após múltiplas linhas de tratamento (mediana 6 linhas de tratamento prévio incluindo TDM-1) a TRO foi de 60,9% com medianas de duração de resposta de 14,8 meses e de SLP de 16,4 meses.

#### Recomendação

Existe evidência científica que suporta a utilização de trastuzumab deruxtecan em 2.<sup>a</sup> linha. Esta deve ser a opção preferencial quando disponível. [II,B]

Existe também evidência para a utilização de trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) em 3.<sup>a</sup> linha e subsequentes, pelo que esta é uma opção recomendada, nos doentes que não receberam este tratamento em 2.<sup>a</sup> linha. [III, A]

#### b) Qual o papel do T-DM1 no tratamento do cancro da mama HER2 positivo metastizado?

O ensaio EMILIA<sup>16</sup> avaliou o papel do TDM-1 em doentes previamente tratadas com trastuzumab e taxano. Foram randomizadas 991 mulheres para TDM-1 *versus* lapatinib e capecitabina. Verificou-se um aumento significativo na SG (30,9 *versus* 25,1 meses) e na taxa de ORR (43,6 *versus* 30,8%) favorecendo o braço de TDM-1.

No ensaio TH3RESA<sup>2</sup>, doentes com progressão de doença após duas ou mais linhas de terapêutica anti-HER-2, foram randomizados para TDM-1 *versus* terapêutica à escolha do investigador. A análise final demonstrou um aumento da SG mediana de 22,7 meses com TDM-1 *versus* 15,8 meses para o braço controlo.

### Recomendação

Até à publicação dos resultados do ensaio DESTINY-Breast03, com T-DXd, o T-DM1 era considerado o "standard of care" de 2.<sup>a</sup> linha. Quando não estiver disponível o trastuzumab deruxtecan esta ainda é a opção padrão de 2.<sup>a</sup> linha. [I, A]

O TDM-1 também é uma opção terapêutica em 3.<sup>a</sup> linha ou subsequentes, nos doentes que não receberam este tratamento em 2.<sup>a</sup> linha. [I, A]

### c) Qual o lugar da combinação de Trastuzumab+ Capecitabina + Tucatinib?

A combinação terapêutica de Tucatinib, Trastuzumab e Capecitabina poderá ser utilizada em 3.<sup>a</sup> ou 4.<sup>a</sup> linhas de tratamento, após terapêutica com T-DXd e T-DM1.

No ensaio HER2CLIMB<sup>17</sup>, doentes previamente tratados com trastuzumab, pertuzumab e T-DM1, foram randomizados para tucatinib + trastuzumab + capecitabina *versus* placebo + trastuzumab + capecitabina, com aumento significativo da SLP ao 1 ano: 33.1% no grupo do que recebeu Tucatinib *versus* 12.3% no grupo placebo, mediana de duração da SLP 7.8 meses *versus* 5.6 meses, respetivamente. A SG aos 2 anos foi 44.9% com Tucatinib e de 26.6% no grupo do placebo e a mediana da SG de 21.9 meses *versus* 17.4 meses.

O ensaio HER2CLIMB<sup>18</sup> incluiu doentes com metastização no SNC ativa ou estável e nesta população de doentes evidenciou benefício na SLP, com mediana de SLP de 9,9 meses *versus* 4,2 meses (HR 0.32) e da SG (HR 0.58).

### Recomendação

A combinação de tucatinib + trastuzumab + capecitabina poderá ser utilizada em doentes que receberam pelo menos dois tratamentos prévios anti-HER2, excluindo inibidores tirosina-cinase anti-HER2 e capecitabina. [II, B]

Em casos selecionados de doentes com metastização ativa do SNC poderá ser equacionado o tratamento em segunda linha, com a combinação de tucatinib, trastuzumab e capecitabina. [II,B]

### TRATAMENTO EM LINHAS SUBSEQUENTES

A partir da 3.<sup>a</sup> linha não há dados finais para suportar terapias preferenciais, sendo necessário ter em consideração a disponibilidade de medicamentos, custos, perfil de toxicidade, presença de comorbilidades, exposição prévia a diferentes agentes anti-HER2, locais de metastização e preferências pessoais do doente.

Em doentes com cancro da mama avançado HER2+ multitratadas, o estudo de fase III EGF104900<sup>19</sup> demonstrou que a associação de lapatinib+ trastuzumab aumenta em 3.9 semanas a SLP quando comparada com lapatinib. A ocorrência de efeitos cardíacos adversos foi baixa nos 2 braços.

### Recomendação

A manutenção do bloqueio HER2 após progressão da doença HER2+ é considerado tratamento padrão na prática clínica. [I,A]

Após exposição ou inelegibilidade para tratamento com pertuzumab, anticorpos anti-conjugados (T-DM1 e T-DXd) e tucatinib podem ser opções.

A utilização de tratamentos sequenciais, baseados em trastuzumab combinado com diferentes regimes de quimioterapias. [III, A]. No entanto, é de ressaltar que não existem dados para nenhuma destas combinações após tratamento com T-DXd ou Tucatinib.

A combinação terapêutica de trastuzumab e lapatinib pode ser considerada preferencialmente em doentes com RH-, em doentes multitratados, sem exposição prévia a inibidores da tirosina cinase, que já não têm regimes de quimioterapia ativos disponíveis, ou que têm contraindicações para os mesmos. [I, B]

### Qual a melhor abordagem de terapêutica local dos doentes com carcinoma da mama, com metastização cerebral?

As opções terapêuticas locais, são condicionadas pelo Performance Status (PS) do doente, número, tamanho e localização da metastização, bem como pela exequibilidade técnica em realizar excisão cirúrgica tão radical quanto possível (O mB-GPA sco-

re: Índice Karnofsky, idade, número de metástases, metástases extracranianas e subtipo histológico - é um auxiliar na decisão de que terapêutica utilizar), devendo sempre ser tomadas em sede de discussão multidisciplinar.

A radioterapia (RT) está sempre recomendada após exérese cirúrgica.

A Radiocirurgia estereotáxica (SRS) é o tratamento de eleição quando comparada com RT holocraneana (WBRT), por menor toxicidade neurocognitiva com SG sobreponível ao tratamento com WBRT, mas com uma maior taxa de recidiva cerebral, à distância da lesão index.

Se prognóstico favorável, decisão a realizar em sede de discussão multidisciplinar bem como de acordo com opção do doente:

- 1- ECOG 0-2, ou PS > 70, metástase cerebral única com ≤ 2cm, cirurgia + SRS ou SRS
- 2- Se lesão com dimensão superior a 2cm e ≤ 4cm, ou lesão única sintomática (efeito de massa) com < 6cm, realizar cirurgia, se exequível, seguida de SRS ou WBRT ou Radiocirurgia fraccionada
- 3- Se lesão com > 6cm, a realização de SRS fração única ou fracionada, é desencorajada.
- 4- Se até 4 metástases cerebrais e/ou lesões com 2-4cm, a abordagem terapêutica depende da ressecabilidade, tamanho e localização das lesões. Opções entre realizar SRS ±WBRT ou SRS ± irradiação holocraneana com evicção do hipocampo.
- 5- Se lesões irressecáveis, ponderar WBRT ± dose adicional à lesão/ lesões com SRS
- 6- Se doença difusa ou envolvimento leptomeníngeo WBRT (± Terapêutica intratecal)
- 7- Em lesões localizadas junto às estruturas ópticas ou sistema ventricular recomenda-se SRS fracionada com doses por fração menores, pelo risco de toxicidade inaceitável
- 8- A WBRT está recomendada em doentes não elegíveis para cirurgia ou SRS (> 10 metástases), sendo a dose recomendada de 30Gy em 10frações.
- 9- HA-WBRT (RT holocraneana poupando o hipocampo) está recomendada para reduzir toxicidade neurocognitiva.
- 10- Sempre que WBRT ou HA-WBRT associar metantina para redução de neurotoxicidade.

### Se mau prognóstico

Discutir “best supportive care” ou tratamento paliativo sintomático com WBRT

### Qual a melhor abordagem sistémica das doentes com cancro da mama (CM) HER2+ com metastização cerebral?

Cerca de um terço das doentes com cancro da mama HER2+ irá desenvolver metastização no SNC<sup>20</sup>.

O tratamento inicial da sintomatologia assenta na neurocirurgia e/ou radioterapia, dependendo do número de metástases, *performance status* e doença sistémica. Estes tratamentos locais, controlam localmente a doença, mas não previnem o desenvolvimento de metástases. No ensaio CLEOPATRA<sup>21</sup>, o desenvolvimento de metastização cerebral foi mais tardio, no braço com pertuzumab (15 meses *versus* 11,9 meses), apesar da baixa permeabilidade da barreira hemato-encefálica. Ainda melhores resultados surgiram, no ensaio DESTINY-Breast03<sup>12</sup> que demonstrou que no subgrupo com metastização cerebral estável, houve um aumento de SLP de 3 meses com T-DM1 e de 15 meses com T-DXd (HR 0,25). No entanto, mesmo em metastização cerebral ativa, a adição de tucatinib ao trastuzumab/capecitabina no HER2CLIMB revelou aumento de sobrevivência (HR 0.49).

### Recomendação

Em doentes com cancro da mama metastizado HER2+ com terapêutica anti-HER2 em curso para doença metastática, doença sistémica controlada e progressão exclusiva intracraniana, não alterar o tratamento anti-HER2 em curso. [I,D]

### Doente com metastização cerebral estágio IV inicial:

manter a recomendação de tratamento de acordo com o definido para 1.ª linha com ou sem terapêutica prévia.

### Metastização cerebral em 2.ª linha ou linhas subsequentes:

existe evidência científica nos ensaios clínicos publicados com T-DM1, T-DXd e tucatinib, nesta população de doentes. O T-DXd deve ser a opção preferencial em 2.ª linha quando disponível, em doentes sem metástases cerebrais ativas ou sintomáticas. [I, A] Se T-DXd não estiver disponível, utilizar o T-DM1. [II,A] Existe também evidência científica que suporta a utilização de T-DXd ou T-DM1 em 3.ª linha ou terapêuticas subsequentes. [I, A]

A combinação de tucatinib/trastuzumab/capecitabina pode ser utilizada em doentes com metastização cerebral ativa, assintomáticos e que progrediram após tratamento prévio com trastuzumab, pertuzu-

mab e/ou T-DM1. [II, B] Com a utilização deste esquema terapêutico a terapêutica local pode ser protelada até se verificar evidência de progressão intracraniana.

### **Qual é a abordagem sistémica em doentes com recidiva cerebral isolada tratada com terapêutica local e sem evidência de metastização à distância**

Em doentes com metastização intracraniana isolada tratada com terapêuticas loco regionais, de acordo com o número e localização das metástases cerebrais, não existe evidência científica que demonstre benefício na realização de terapêutica sistémica anti-HER2.

## **5. HÁ LIMITE DE IDADE PARA A REALIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA ANTI-HER2 COM INTUITO ADJUVANTE/PALIATIVO, INDEPENDENTEMENTE DO ESTADO GERAL DA DOENTE OU COMORBILIDADES ASSOCIADAS?**

A idade, só por si, não deve ser um determinante do tratamento; o estado geral e funcional do doente é que determinará a intensidade e o tipo de tratamento a efetuar. [I, E]

## **CANCRO DA MAMA METASTÁTICO TRIPLO NEGATIVO METASTÁTICO (CMTNM)**

### **1. QUAIS OS BIOMARCADORES QUE SÃO ATUALMENTE CLINICAMENTE RELEVANTES A DETERMINAR NA ABORDAGEM INICIAL DO CMTNM?**

Para além dos biomarcadores necessários para a classificação como tumor triplo negativo, atualmente deve ser considerada a avaliação do status de PD-L1 pelos anticorpos SP-142 ou 22C3 com avaliação do *combined positive score* (CPS score) e Status das mutações germinativas BRCA. Outros biomarcadores podem ainda ser considerados nalguns casos particulares como a pesquisa de recetores de androgénios.

### **2. QUAL A MELHOR ABORDAGEM DE 1.ª LINHA TERAPÊUTICA NO DOENTE COM CMTNM:**

#### **a. BRCA não mutado, PD-L1 positivo?**

Neste grupo de doentes está indicada a realização de imunoterapia em associação com QT. Atualmente existem dois fármacos, inibidores de *checkpoint* imunitário, aprovados, em associação com a QT, o Atezolizumab (Anti-PD-L1) e o Pembrolizumab (Anti-PD-1). Relativamente ao Atezolizumab, houve resul-

tados discordantes nos dois estudos de fase III - Impassion130 e Impassion131<sup>22,23</sup>.

O ensaio clínico de fase III Impassion130<sup>23</sup> incluiu doentes com TNBC irressecável ou metastático, sem tratamento prévio, onde se avaliou a QT combinada com nab-paclitaxel, associado ou não a atezolizumab. Os *endpoints* primários foram a SLP e SG. Neste estudo verificou-se que a expressão de PD-L1+ era preditiva de benefício clínico com a associação terapêutica de atezolizumab a nab-paclitaxel. O *endpoint* primário de SLP foi estatisticamente significativo e sustentado pelo benefício observado no subgrupo de doentes PD-L1+. A diferença da SG na população geral não foi estatisticamente significativa (21 meses *versus* 18,7 meses), pelo que a análise do subgrupo de doentes PD-L1+ é apenas exploratória, documentando-se uma SG mais longa no braço de atezolizumab *versus* placebo, com 25,3 *versus* 17,9 meses, respetivamente.

O ensaio clínico posterior Impassion131<sup>22</sup> em doentes com cancro da mama TN metastático/localmente avançado também avaliou a terapêutica em 1.ª linha de atezolizumab *versus* placebo, ambos em associação com paclitaxel. O *endpoint* primário foi a SLP, com uma avaliação hierárquica inicial na população PD-L1+ e posteriormente na população geral. Com a terapêutica atezolizumab/paclitaxel não se verificou um benefício estatisticamente significativo relativamente a SLP e SG.

A EMA manteve a aprovação do Atezolizumab, mas emitiu uma adenda à sua utilização: recomenda a associação de atezolizumab com nab-paclitaxel.

O ensaio KEYNOTE-355<sup>24</sup> avaliou pembrolizumab *versus* placebo combinado com QT à escolha do investigador (gemcitabina combinado com carboplatina, paclitaxel ou nabpaclitaxel). Foram incluídas doentes com cancro da mama triplo-negativo metastático em primeira linha, com doença metastática de novo ou com intervalo livre de doença entre tratamento de doença localizada e diagnóstico de doença avançada com o mínimo de 6 meses. Foi avaliada a expressão de PD-L1 em IHQ pelo anticorpo da Dako 22C3 usando o CPS (*combined positive score*). Verificou-se um aumento estatisticamente significativo da SLP nos doentes com CPS  $\geq 10$ , (9,7 *versus* 5,6 meses) e da SG (23,0 *versus* 16,1 meses).

Desta forma atualmente ambos os anti-PD-L1, Atezolizumab e Pembrolizumab estão aprovados neste contexto.

## Recomendação

Como 1.<sup>a</sup> linha terapêutica para doentes com CMTN metastático ou localmente avançado irressecável está indicada a utilização de imunoterapia em associação com QT. Atualmente existem duas opções aprovadas o atezolizumab e o pembrolizumab.

Se PD-L1 positivo pelo teste Dako 22C3 com CPS  $\geq$  10, recomenda-se pembrolizumab combinado com paclitaxel, nab-paclitaxel ou carboplatina e gemcitabina. [I,A]

Se PD-L1  $\geq$  1% pelo teste Ventana SP142 recomenda-se terapêutica de atezolizumab combinado com nabpaclitaxel. [II,A]

### b. BRCA mutado, PD-L1 positivo

Não existem dados que permitam comparar imunoterapia (anti-PD-1/ anti-PD-L1), associado a QT com olaparib, em doentes BRCA mutados. Deve ser considerada a inclusão de terapêutica anti-PD-1 / anti-PD-L1, como estratégia terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha nos doentes com CMTNm PD-L1 positivos, com PD-L1  $\geq$  1% pelo teste Ventana SP142 ou com CPS  $\geq$  10 pelo teste Dako 22C3. Coexistindo uma mutação BRCA, pode também ser considerada terapêutica com inibidores da PARP (iPARP), embora os ensaios clínicos que levaram a aprovação desta opção tenham incluídos doentes em várias linhas de tratamento e não apenas para terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha. Existem várias condicionantes que podem influenciar a opção terapêutica, nomeadamente o burden tumoral e a capacidade proliferativa do tumor, não havendo atualmente evidência científica que suporte qualquer uma destas opções.

Como referido, os ensaios clínicos que levaram a aprovação de Pembrolizumab/ Atezolizumab associado a QT (KEYNOTE-355<sup>25</sup>, Impassion130<sup>23</sup> e Impassion131<sup>22</sup>), incluíram apenas doentes com terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha, independentemente do status BRCA.

O ensaio clínico de fase III OlympiAD<sup>26</sup> avaliou o olaparib, em doentes com cancro da mama metastático, HER2 negativo, com mutações BRCA germinativas. Os doentes não podiam ter realizado mais de 2 linhas de quimioterapia, tendo 36 doentes realizado olaparib em 1.<sup>a</sup> linha. Na população geral com o olaparib houve um benefício na mediana de SLP (7,0 meses *versus* 4,2 meses), mas sem benefício estatisticamente significativo na SG comparativamente ao grupo controlo. Na análise de subgrupos,

o *hazard ratio* (HR) do benefício na SLP foi superior nos doentes TNBC, comparativamente aos doentes com tumores luminais (0,43 *versus* 0,82). Foi ainda documentada uma tendência para benefício na SG nos doentes não tratados previamente com QT em contexto metastático (HR 0,51). A TRO foi também superior no braço do olaparib (59,9 *versus* 28,8%).

No ensaio clínico EMBRACA<sup>27</sup> avaliou-se a terapêutica talazoparib em doentes com cancro da mama HER2- metastático com mutação BRCA germinativa. Este estudo incluiu doentes previamente submetidos a QT com antraciclinas e/ou taxanos, com uma mediana de duas linhas prévias de QT, mas não excedendo três linhas de tratamento prévio. No braço do tratamento com talazoparib, 38,7% dos doentes não tinha realizado QT prévia. Não existe nenhuma sub-análise relativamente a terapêutica realizada em 1.<sup>a</sup> linha, nomeadamente em doentes com CMTNm.

## Recomendação

Recomenda-se a inclusão de imunoterapia, com pembrolizumab ou atezolizumab associado a QT, como estratégia terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha nos doentes com CMTNm PD-L1 positivos. [I, B] Atezolizumab com PD-L1  $\geq$  1% pelo teste Ventana SP142 ou pembrolizumab com CPS  $\geq$  10 pelo teste Dako 22C3.

Coexistindo uma mutação BRCA, pode também ser considerada terapêutica com iPARP, tendo os ensaios clínicos, que levaram à aprovação do olaparib e talazoparib, incluído em doentes com várias linhas de tratamento e não apenas para 1.<sup>a</sup> linha de tratamento. [II, B]

### c. BRCA mutado, PD-L1 negativo

Os derivados de platina e os inibidores da PARP (iPARP) devem ser incorporados precocemente no tratamento do cancro da mama TN metastizado com mutação germinal BRCA 1/2?

Estas classes terapêuticas devem ser consideradas neste subgrupo de doentes em particular. Relativamente a QT com platina *versus* iPARP não existe evidência científica que permita comparar e selecionar uma destas estratégias. Dados mais consistentes são necessários para poder ser delineada a melhor estratégia para estes doentes.

A evidência para a utilização de iPARP no cancro da mama metastizado com mutação de BRCA baseia-se nos ensaios OlympiAD<sup>26</sup> e EMBRACA<sup>27</sup>. Conco-

mitantemente, nos tumores BRCA mutados existe evidência de uma maior sensibilidade a QT com platinos, embora sem benefício estatisticamente significativo da SG. Numa revisão sistemática de Egger SJ et al<sup>28</sup> foi avaliado uso de platinos em CMTNm e demonstrou-se benefício relativo na SLP, no tempo até progressão da doença e taxas de resposta, comparativamente a QT sem platinos.

No ensaio clínico TNT<sup>29</sup>, na sub-análise de doentes com mutações germinativas BRCA 1/2 (n = 43 doentes), o tratamento com carboplatina demonstrou um benefício de 35% na TRO e de 2,4 meses na SLP.

### Recomendação

Os derivados da platina e os iPARP devem ser consideradas no tratamento do mCMTN com mutação germinal e BRCA 1/2. [I,A]

Os inibidores da PARP (olaparib ou talazoparib) devem ser incorporados o mais precocemente possível no tratamento de mCMTN em doentes com mutação germinal BRCA 1/2 [I,A], embora não existam dados disponíveis relativamente à melhor sequência terapêutica a adotar.

#### d. BRCA não mutado, PD-L1 negativo

Neste subgrupo de doentes o tratamento padrão é quimioterapia. Na seleção da quimioterapia devem ser consideradas variáveis como performance status, comorbilidades, risco de efeitos adversos, exposição a regimes de quimioterapia prévios, o intervalo livre de doença, o volume tumoral e a preferência do doente.

Os fármacos mais frequentemente utilizados são os taxanos, podendo considerar-se outras opções como platinos, antraciclina, capecitabina. As antraciclina também podem ser uma opção antraciclina são também uma opção, se não tiver ocorrido exposição prévia às mesmas ou quando o rechallenge é possível. No estudo fase III TNT<sup>29</sup> a carboplatina isolada não mostrou maior eficácia que o docetaxel (TRO, 31,4% versus 34%, p=0,66) no tratamento 1.ª linha de doentes de CMTN. Como tal, a sua utilização não está validada neste contexto.

Os regimes de poliquimioterapia aumentam as taxas de resposta tumoral face aos regimes de monoterapia, mas estão associados a maiores toxicidades e sem benefício de sobrevivência global demonstrado. Assim, a sua utilização não é considerada *standard*, mas pode ser aceitável em casos em que exista necessidade de

uma resposta tumoral rápida como num caso de crise visceral. Nestas situações os regimes mais adotados são as combinações com antraciclina como o AC ou FEC, e a associação de paclitaxel com platinos. Num estudo de fase II tnAcity30 em doentes com tumores triplo negativos, a associação de nab-paclitaxel e carboplatina em 1.ª linha foi associada a SLP significativamente mais longa quando comparada com carboplatina combinada com gemcitabina (8,3 versus 6 meses, HR 0.58, p=0,02) ou nab-paclitaxel combinado com gemcitabina (8,3 versus 5.5 meses, HR 0.59, p=0,02).

Não existe evidência clínica disponível para afirmar que uma platina é superior a outra no cancro da mama (carboplatina versus cisplatina) e por isso as duas opções podem ser aceitáveis.

O tratamento deve ser mantido até progressão da doença, toxicidade não tolerável ou de acordo com a preferência do doente. A quimioterapia administrada continuamente quando comparada com a intermitente esteve associada a maior SLP e SG.

### Recomendação

O tratamento padrão é a quimioterapia. [I, A]

Os fármacos mais frequentemente utilizados são os taxanos, podendo considerar-se outras opções como os platinos, antraciclina ou capecitabina.

Os regimes de poliquimioterapia não são considerados como tratamento padrão, mas podem ser aceitáveis em casos que seja necessária uma resposta tumoral rápida como na crise visceral. [I, A]

O tratamento recomendado deve ser mantido até progressão da doença, toxicidade não tolerável ou de acordo com preferência do doente. [I, B]

## 3. CANCRO TRIPLO NEGATIVO LINHAS SUBSEQUENTES:

### a) Qual o papel do Sacituzumab govitecan no tratamento do CMTNm

O sacituzumab govitecan é a opção de tratamento preferencial no CMTNm, em doentes que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada.

A evidência para suportar a utilização de sacituzumab govitecan neste contexto baseia-se em 2 en-

saio, o ensaio de fase II IMMU-132-0131 e o ensaio de fase III ASCENT32.

O ensaio IMMU-132-01 incluiu 144 doentes (cerca de 30% da população do estudo) com doentes cancro da mama triplo-negativo irresssecável ou metastático que haviam recebido duas ou mais terapêuticas sistêmicas anteriores. Na coorte de CMTNm tratados com sacituzumab govitecan a TRO de foi 33%, incluindo cerca de 3% de respostas completas e 33% de respostas parciais. A duração mediana de resposta foi de 9,1 meses.

O ensaio fase III ASCENT incluiu doentes com CMTNm, tratados previamente com 2 ou mais linhas de tratamento. Os doentes realizaram terapêutica prévia com taxanos (em qualquer setting), e foram randomizados para tratamento com sacituzumab govitecan *versus* tratamento da escolha do investigador (eribulina, vinorelbina, capecitabina ou gemcitabina). O endpoint primário (SLP) em doentes CMTNm sem metástases do SNC foi de 5.6 meses (95% CI 4.3 - 6.3) para sacituzumab govitecan *versus* 1.7 meses para tratamento da escolha do investigador (HR 0,41; P<0,001).

Como endpoint secundário, destaca-se a SG e TRO ambos a favorecerem o braço de Sacituzumab, com SG de 12,1 meses com sacituzumab, *versus* 6.7 meses, (HR 0,48 P<0.001) e TRO 35% para sacituzumab govitecan *versus* 5%. Dos efeitos adversos de grau  $\geq 3$  destaca-se neutropenia (51% com sacituzumab govitecan e 33% com QT), leucopenia (10% e 5%), diarreia (10% e <1%), anemia (8% e 5%) e neutropenia febril (6% e 2%). Foram reportadas 3 mortes relacionadas com EA em cada braço, sendo que nenhuma destas foi considerada relacionada com tratamento com sacituzumab govitecan.

#### Recomendação

O Sacituzumab govitecan é a opção de tratamento preferencial para doentes com CMTNm, expostos previamente a taxanos, que receberam duas ou mais terapêuticas sistêmicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada. [I, A]

#### **b) Qual é o papel dos iPARP no tratamento do doente com mTNBC em linhas subsequentes?**

Em doentes com cancro da mama metastizado e com gBRCA, o tratamento com iPARP poderá ser considerada uma alternativa em linhas terapêuticas subsequentes, quando não usado anteriormente. [I, A]

#### **c) Há dados que suportam a utilização de pembrolizumab em linhas subsequentes do tratamento do cancro da mama triplo negativo metastizado?**

O estudo de fase III Keynote 119<sup>33</sup>, comparou pembrolizumab em monoterapia *versus* QT à escolha do investigador, em doentes com CMTNm que progrediram após uma ou duas linhas de tratamento sistémico para doença metastática e que incluíram tratamento prévio com taxano ou antraciclina.

Na população global, o pembrolizumab não aumentou a sobrevivência global (SG) comparativamente com a QT. Numa análise exploratória, não planeada, de um subgrupo de doentes com CPS > 20 (18% da população global) registou-se um aumento na mediana de SG de 12,5 para 14,9 meses (HR=0,58; IC de 95%: 0,38-0,88). No entanto, esta é uma análise exploratória, "hypothesis-generating", sobre a possibilidade de uma maior eficácia do pembrolizumab, numa população de tumores com elevada expressão de PD-L1.

Na ASCO de 2020<sup>34</sup>, foi reportada uma sub-análise exploratória do estudo Keynote 119 que levanta a hipótese de que doentes com carga mutacional do tumor superior a 10 mutações por megabase apresentam maior benefício clínico com pembrolizumab. No entanto, para além de ser uma análise exploratória, número de doentes analisados foi pequeno.

#### Recomendação

A utilização de pembrolizumab em linhas subsequentes do tratamento do CMTNm não é recomendada. [V, D]

#### **d) No CMTNm com receptores de androgénio positivos pode considerar-se o tratamento com anti-androgénicos?**

O Recetor de Androgénio (AR) é expresso em cerca de 40% dos CMTN. Estão disponíveis 3 estudos fase II com 3 antagonistas de androgénio diferentes (bicalutamida, abiraterona e enzalutamida), que reportaram em doentes com cancro da mama triplo negativo avançado, multitratadas, PFSs de cerca de 3 meses (SLP com enzalutamida de 2,9 meses, SLP com abiraterona de 2,8 meses e SLP com bicalutamida de 3 meses). Todos os antiandrógenos apresentaram um bom perfil de segurança. Os dados disponíveis até a data não nos permitem concluir que a utilização de terapêutica direcionada à via AR é uma estratégia de tratamento válida nos CMTN.

### Recomendação

Os dados disponíveis até a data não nos permitem concluir que a utilização de terapêutica direcionada à via AR é uma estratégia tratamento válida nos câncros da mama triplo negativos. [V, E]

## 4. TERAPÊUTICA LOCO-REGIONAL EM DOENÇA AVANÇADA

### a) Em doentes em estágio IV e resposta sistémica completa. Que tratamento loco-regional? cirurgia/ RT? Paliativo? Radical, em função do estágio loco-regional?

### Recomendação

A abordagem terapêutica deve ser em tudo igual à realizada na abordagem dos doentes em estágio inicial.

Deve ser tentado o máximo esforço terapêutico e intuito radical, quer cirúrgico, e/ou RT, na tentativa de obtenção do melhor ganho terapêutico, em especial nos doentes HER2+ e com metastização óssea, com melhoria na SG e SLP, de acordo com múltiplos estudos recentemente publicados.

Nas doentes com mTNBC ou portadoras de metastização cerebral os estudos recentemente publicados não demonstraram benefício com ganho terapêutico, na realização de tratamento local, melhorando apenas a qualidade de vida, ao reduzir a necessidade de intervenção local com intuito paliativo, para controlo de infeção, hemorragia ou desconforto local.

### REFERÊNCIAS

- Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21, 519-530 (2020).
- Miles, D. *et al.* Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol* 32, 1245-1255 (2021).
- Perez, E. A. *et al.* Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res* 18, 126 (2016).
- Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology* 31, 1623-1649 (2020).
- Kaufman, B. *et al.* Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27, 5529-37 (2009).
- Huober, J. *et al.* Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 21, 27-33 (2012).
- Rimawi, M. *et al.* First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 36, 2826-2835 (2018).
- Gradishar, W. J. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 19, 484-493 (2021).
- Bartsch, R. *et al.* Updated Austrian treatment algorithm in HER2+ metastatic breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 134, 63-72 (2022).
- Cortés, J. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386, 1143-1154 (2022).
- Cortés, J. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386, 1143-1154 (2022).
- Gennari, A. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 32, 1475-1495 (2021).



13. Modi, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382, 610-621 (2020).
14. Modi, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382, 610-621 (2020).
15. Verma, S. *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367, 1783-91 (2012).
16. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382, 586 (2020).
17. Lin, N. U. *et al.* Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 38, 2610-2619 (2020).
18. Blackwell, K. L. *et al.* Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB-2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28, 1124-1130 (2010).
19. Kuksis, M. *et al.* The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 23, 894-904 (2021).
20. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21, 519-530 (2020).
21. Miles, D. *et al.* Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 32, 994-1004 (2021).
22. Emens, L. A. *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 32, 983-993 (2021).
23. Emens, L. A. *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 32, 983-993 (2021).
24. Cortes, J. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396, 1817-1828 (2020).
25. Cortes, J. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396, 1817-1828 (2020).
26. Robson, M. E. *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 30, 558-566 (2019).
27. Litton, J. K. *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 31, 1526-1535 (2020).
28. Egger, S. J., Chan, M. M. K., Luo, Q. & Wilcken, N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, (2020).
29. Tutt, A. *et al.* Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 24, 628-637 (2018).
30. Yardley, D. A. *et al.* nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 29, 1763-1770 (2018).
31. Bardia, A. *et al.* Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. *Ann Oncol* 32, 746-756 (2021).
32. Bardia, A. *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 384, 1529-1541 (2021).
33. Winer, E. P. *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22, 499-511 (2021).
34. Eric P Winer. *Abstract 1013 - 2020 ASCO Virtual Scientific Program.* (2020).



# RECOMENDAÇÕES DE DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO DA MULHER IDOSA

## **COORDENADORA**

**Gabriela Sousa**, Instituto Português de Oncologia de Coimbra

## **SECRETÁRIA**

**Berta Sousa**, Fundação Champalimaud

## **MEMBROS**

**Ana Martins**, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

**Ana Raquel Monteiro**, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

**Darlene Rodrigues**, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto/  
/Grupo AgeingC CINTESIS

**Deolinda Pereira**, Instituto Português de Oncologia do Porto

**Fernando Osório**, Centro Hospitalar e Universitário de São João

**Inês Leite**, Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte

**Sofia Duque**, Hospital Cuf Descobertas

**Telma Antunes**, Hospital da Luz Lisboa



## 1. INTRODUÇÃO

O cancro é uma doença associada ao envelhecimento, atingindo a maior taxa de incidência depois dos 60 anos (65,3% na mulher e 77,4% no homem). O Registo Oncológico Nacional revelou que, em 2018, de um total de 7 437 novos casos de cancro da mama em Portugal, 57,4% correspondiam a doentes entre os 45 e 69 anos e 29,1% a  $\geq 70$  anos<sup>1</sup>.

Sendo o cancro da mama cada vez mais prevalente na mulher idosa devido ao aumento da longevidade, e uma vez que existe heterogeneidade fisiopatológica e falta de evidência científica robusta neste subgrupo etário (recorrentemente excluído de ensaios clínicos), o objetivo deste grupo de trabalho é procurar o consenso possível quanto ao diagnóstico e tratamento da mulher idosa, com base na evidência científica existente.

## 2. GLOSSÁRIO DE CONCEITOS ESPECÍFICOS DA ONCOGERIATRIA

### Idade cronológica versus idade biológica

A idade cronológica é definida em função da data de nascimento.

A idade biológica corresponde à resiliência dos órgãos e sistemas expostos a eventos stressores, também designada por reserva fisiológica.

### Envelhecimento

O envelhecimento é caracterizado por uma perda gradual da resiliência dos órgãos, apesar de esse processo apresentar uma elevada heterogeneidade nas pessoas idosas.

### Fragilidade

A fragilidade corresponde a um estado de vulnerabilidade em que, quando um indivíduo é exposto a agentes stressores (exemplos: hospitalização, diagnóstico recente de cancro, quimioterapia), tem o risco de evoluir para dependência ou incapacidade nas suas atividades de vida diária e de ter resultados clínicos desfavoráveis<sup>2,3</sup>. Não obstante, a fragilidade é uma condição contínua, dinâmica e reversível.

### Avaliação de fragilidade

A avaliação de fragilidade tem como objetivo definir a melhor estratégia de tratamento, seguimento e in-

tervenção no doente, em função da estratificação da fragilidade – robusto (*fit*); pré-frágil; frágil.

#### › Ferramenta de rastreio de fragilidade

A ferramenta de rastreio de fragilidade avalia, de forma simples e breve, a vulnerabilidade do indivíduo, dando como resultado final uma pontuação que distingue o doente robusto do (pré-)frágil.

#### › Avaliação geriátrica global

A Avaliação Geriátrica Global (AGG) é um processo multidimensional (abrange os domínios médico/físico, cognitivo, psicológico, funcional, social, ambiental, económico e espiritual) capaz de distinguir um doente pré-frágil de frágil. Esta distinção, associada à capacidade de prever a esperança de vida e a toxicidade dos tratamentos<sup>4</sup>, permite definir um plano de intervenção coordenado, integrado e de seguimento personalizado que melhora o prognóstico clínico dos doentes com cancro<sup>5-9</sup>.

A AGG é realizada por uma equipa multidisciplinar, coordenada por um médico com competência em Geriatria e composta por um núcleo mínimo de profissionais de saúde: enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo, farmacêutico clínico e assistente social. Especialidades médicas podem ser chamadas de acordo com a situação específica de cada caso.

### Cut-off da idade para avaliação de fragilidade

A idade cronológica não deve ser, só por si, um determinante da estratégia diagnóstica ou terapêutica no cancro da mama. Contudo, numa definição pragmática, o grupo de Consensos considera os 70 anos como o limiar a partir do qual se deve realizar uma avaliação de fragilidade<sup>10-14</sup>. [II,B]

## 3. COMO ESTIMAR A ESPERANÇA DE VIDA/PROGNÓSTICO VITAL? QUE FATORES CONTRIBUEM PARA A DECISÃO DO TRATAMENTO INDIVIDUALIZADO?

A escolha do tratamento para a mulher idosa deve basear-se na estimativa da esperança de vida devido a causas competitivas de morte com o cancro da mama e no impacto que cada opção terapêutica tem na qualidade de vida, na função física, na autonomia e na sobrevivência da doente. Por exemplo, uma mulher frágil sem possibilidade de pré-habilitação e com uma esperança de vida limitada pode não beneficiar de tratamento cirúrgico; uma doente pré-frágil com uma esperança de vida de 5 a 10 anos pode não be-

neficiar em termos de sobrevivência de quimioterapia (QT) (neo)adjuvante e ter até uma deterioração da sua qualidade de vida; uma doente robusta com uma esperança de vida excedendo 10 anos deve ser considerada para receber o tratamento estado-da-arte para o cancro da mama<sup>15</sup>. [V,A]

Como ferramenta de estimativa do prognóstico vital recomenda-se o uso do *Lee Index ou do Schonberg Index* do site ePrognosis, apenas como auxílio (ponto de referência) para a equipa clínica multidisciplinar, sobretudo em doentes que apresentam comorbilidades competitivas de morte<sup>11,16</sup>. [V,C]

O site ePrognosis é um repositório de índices de prognóstico geriátricos publicados, onde os clínicos podem obter a informação sobre a esperança de vida/prognóstico vital dos seus doentes, apesar de nenhum estar validado para a população portuguesa, nem considerar o doente na sua globalidade.

#### **4. AVALIAÇÃO DE FRAGILIDADE: COMO E QUANDO APLICAR NA PRÁTICA CLÍNICA AS FERRAMENTAS DE RASTREIO DE FRAGILIDADE E AVALIAÇÃO GERIÁTRICA GLOBAL (AGG)?**

A avaliação de fragilidade em doentes idosos com cancro deve suportar a tomada de decisões diagnósticas e terapêuticas - as quais deverão ser centradas no doente - com o objetivo de otimizar o seu benefício, melhorar a qualidade de vida e minimizar os efeitos secundários. Tal abordagem permitirá evitar o subtratamento e o sobretratamento e identificar as

pessoas que beneficiam de intervenções de pré-habilitação<sup>17</sup>. [V,A]

O método de avaliação *gold standard* - padrão de referência dos indivíduos com (pré-)fragilidade é a AGG<sup>18,19</sup>. Todavia, dada a sua morosidade e exigência de recursos humanos, considera-se aceitável iniciar o processo da avaliação de fragilidade através de uma ferramenta de rastreio validada para doentes oncológicos (aquando da 1.ª consulta ou associada à rotina habitual da 1.ª consulta) para identificar e encaminhar apenas os (pré-)frágeis para a AGG.

A preferência recai no G8 por ser o modelo mais estudado, consensual e de utilização muito simples. Neste modelo, a pontuação >14 corresponde a doente robusto (*fit*) e ≤14 corresponde a doente (pré-)frágil. Contudo, salienta-se que o julgamento clínico prevalece sobre a aplicação de escalas de rastreio, pelo que, sempre que a equipa médica considere pertinente, a doente deve ser sujeita a AGG, independentemente do resultado do G8. [V,A]

As ferramentas de rastreio de fragilidade alternativas ao G8 são: VES-13 (única ferramenta validada para a população portuguesa), fTRST e GFI<sup>10,20,21</sup>.

A AGG, realizada em indivíduos (pré-)frágeis, é um processo que deve ser transversal a toda a trajetória da doente (tabela 1), de modo a personalizar o tratamento em função da evolução da doença<sup>22</sup>, pelo que a equipa que realiza a AGG (ou o médico geriatra responsável) deve participar nas reuniões de decisão terapêutica. [V,A]

TABELA 1. APLICAÇÃO DA AVALIAÇÃO GERIÁTRICA GLOBAL AO LONGO DA TRAJETÓRIA DO DOENTE IDOSO COM CANCRO

##### Linha de base (*baseline*)

- › Decisão da 1.ª abordagem diagnóstica e terapêutica
  - i. Avaliação de comorbilidades, síndromes geriátricas (inclui estado funcional e fragilidade), reserva fisiológica, esperança de vida
  - ii. Prognóstico clínico do cancro, benefício e tolerância ao tratamento, adaptação do tratamento

##### Pré-habilitação

- › Otimização clínica e capacitação para tratamentos com melhor prognóstico
- › Previsão e prevenção de eventos adversos

##### Durante o tratamento (curativo ou paliativo)

- › Reduzir toxicidade e consequências nefastas (malnutrição, sarcopénia, deterioração funcional)
- › Aumentar a adesão à terapêutica (estado emocional, afetivo, social e económico)

**Seguimento (*follow-up*)**

- › Gestão das sequelas (cardiotoxicidade, neurotoxicidade, insuficiência renal, fibrose pulmonar, colite radica)
- › Melhoria do estado nutricional, funcional e da qualidade de vida

**Em fim de vida**

- › Paliao de sintomas

Adaptado do slide do 1.o webinar Grupo de Trabalho de Oncologia Geriátrica (cedido pela SPO), que foi elaborado pela Dr.a Sofia Duque

## 5. MODELOS DE PRESTAO DE CUIDADOS EM GERIATRIA ONCOLÓGICA

Na populao idosa  fundamental encontrar o equilíbrio na prestao de cuidados em Oncologia. Este equilíbrio caracteriza a equipa de Oncologia Geriátrica, com a combinao da abordagem orientada para a doença (baseada na biologia tumoral e estadiamento) e para o doente (avaliao e otimizao do estado funcional).

A aplicao de estratégias de gestão de recursos poderá facilitar a implementao de cuidados de

Oncologia Geriátrica, mesmo em contextos onde as equipas formais não estão disponíveis. O grupo de trabalho Young-SIOG publicou uma recomendao de estratificao de recursos, na qual os centros com ótimos recursos apresentam capacidade para realizar a avaliao geriátrica global a todos os idosos com cancro, enquanto que os centros com baixos recursos necessitam de aplicar ferramentas de rastreio geriátrico e, de seguida, encaminhar os doentes para outros profissionais, que podem não ter formao específica em Geriatria<sup>6</sup> (tabela 2).

TABELA 2. ESTRATÉGIA DE PRESTAO DE CUIDADOS DE ONCOLOGIA GERIÁTRICA EM FUNO DOS RECURSOS

Baixos Recursos	Recursos significativos	Recursos timos
Aplicar ferramentas de rastreio de fragilidade.	Aplicar ferramentas de rastreio de fragilidade.	
Calcular o risco de toxicidade  QT.	Realizar avaliao geriátrica global aos doentes que apresentam rastreio positivo de fragilidade.	Todos os doentes idosos são alvo da Avaliao Geriátrica Global (inclui preabilitao e tratamento personalizado).
Referenciar para a equipa de Geriatria quando o rastreio for positivo	Implementar interveno de preabilitao definidas pela equipa de Oncologia Geriátrica e/ou outros profissionais envolvidos.	Seguimento do doente idoso pela equipa multidisciplinar, equipa de Oncologia Geriátrica ou por oncologista com especializao em Geriatria.
Quando não existe nenhum médico dedicado  Geriatria, referenciar para outras especialidades de apoio.		

Adaptado da proposta do grupo de trabalho *Young International Society of Geriatric Oncology*.<sup>6</sup>

A disponibilidade limitada de recursos na maioria dos contextos de cuidados de saúde  uma das barreiras que mais afeta a implementao de equipas multidisciplinares de Oncologia Geriátrica, especializadas no cuidado de doentes frágeis. A criao de

uma equipa de Oncologia Geriátrica ou uma clínica de Oncologia Geriátrica, está associada a muitas barreiras e desafios, para os quais se devem antecipar possíveis soluçoes (tabela 3).

TABELA 3. DESAFIOS E SOLUÇÕES PARA A CRIAÇÃO DE UMA EQUIPA OU CLÍNICA DE ONCOLOGIA GERIÁTRICA

Desafio	Possíveis soluções
Falta de reconhecimento de outros profissionais	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Fornecer dados para apoiar as avaliações e intervenções geriátricas;</li> <li>› Manter uma comunicação frequente com os colegas;</li> <li>› Melhorar a visibilidade da Oncologia Geriátrica, participando em reuniões multidisciplinares e ações de formação.</li> </ul>
Falta de pessoal com formação especializada	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Disponibilizar formação a todos os profissionais em princípios básicos de Oncologia Geriátrica;</li> <li>› Fornecer formação a oncologistas ou enfermeiros, para a aplicação de ferramentas de rastreio geriátrico;</li> <li>› Definir como objetivo a longo prazo, a formação a todos os profissionais, inclusive as novas contratações.</li> <li>› Articular (parceria) com grupos científicos dedicados à Geriatria ; por exemplo, o Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna pode ter papel ativo na formação sobre princípios fundamentais da Geriatria)</li> <li>› Envolver os médicos de Medicina Interna e estimular a formação em Geriatria e Oncogeriatria (talvez o mesmo para outros profissionais - Enfermeiros, Nutricionistas, Psicólogos, etc.)</li> </ul>
Falta de critérios claros de referência	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Desenvolver recomendações claras com identificação dos critérios de referência para a equipa de Oncologia Geriátrica;</li> <li>› Dar a conhecer as ferramentas de identificação de doentes vulneráveis/frágeis aos profissionais que contactam com esta população;</li> <li>› Definir objetivos realistas em relação à capacidade de resposta na avaliação de doentes.</li> </ul>
Falta de adaptação às necessidades do tratamento oncológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Estabelecer limites claros relativamente às responsabilidades da equipa de oncologia geriátrica;</li> <li>› Criar mecanismos de referência subsequentes (tais como cuidados paliativos ou outras especialidades médicas).</li> </ul>
Falta de espaço	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Otimizar o espaço existente durante as horas de funcionamento das instalações (corredores, gabinetes de consulta, etc.)</li> <li>› Utilizar ferramentas de telemedicina / digitais para avaliar os doentes e realizar intervenções.</li> </ul>

Adaptado de Gómez-Moreno C. et al.<sup>23</sup>

## 6. CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS) - COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR?

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa cerca de 20% do total de novos casos de cancro da mama e 40% destes tumores podem evoluir para carcinomas invasivos quando não tratados<sup>24</sup>. Não existem até à data, critérios imagiológicos suficientemente específicos que permitam prever, particularmente no subgrupo de tumores de baixo grau, quais os que irão progredir desfavoravelmente<sup>25</sup>.

### 6.1. Qual o papel da Imagiologia na deteção do CDIS?

Três técnicas imagiológicas desempenham um papel importante na abordagem de CDIS:

A **mamografia** é crucial na deteção de CDIS, uma vez que até 75% dos casos são diagnosticados por esta técnica, na maioria sob a forma de microcalcificações agrupadas. A morfologia e a distribuição das calcificações associadas a CDIS é, porém, variada, so-



brepondo-se frequentemente ao aspeto imagiológico de calcificações benignas e não permitindo uma estratificação fidedigna relativamente ao subtipo de CDIS, nem a exclusão de componente invasivo, pelo que a caracterização histológica é absolutamente fundamental na abordagem diagnóstica. Não obstante, os CDIS de alto grau e os comedocarcinomas têm, muito frequentemente (embora nem sempre), uma expressão distinta na mamografia<sup>26,27</sup>.

A **ecografia** tem um papel mais limitado do que a mamografia neste campo, mas a sua realização e a abordagem conjunta das duas técnicas não deve ser dispensada, nomeadamente porque a ecografia permite identificar componente tumoral invasivo oculto na mamografia e orientar a respetiva caracterização histológica.

A **ressonância magnética** (RM) na abordagem de CDIS em idosos não é sempre consensual, devendo ser ponderada caso a caso. Recomenda-se a sua realização em doentes com mama densa. A RM é extremamente útil na avaliação de microcalcificações e na diferenciação entre microcalcificações benignas e malignas (elevado valor preditivo negativo), dando a possibilidade de obviar a realização de biópsias na ausência de realce por este método<sup>28</sup>.

## 6.2. Que tratamento?

Perante um achado imagiológico (microcalcificações) suspeito de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) deve-se confirmar o diagnóstico através de biópsia guiada por imagem. A posterior decisão terapêutica fica dependente da extensão e características biológicas do CDIS, da idade biológica e esperança de vida expectável da doente e da sua vontade esclarecida<sup>29</sup>. O tratamento local do CDIS é independente da idade cronológica. [I,A]

### 6.2.1 Abordagem cirúrgica

Num CDIS de baixo grau, se se optar por cirurgia, não está indicada nem a biópsia do gânglio sentinela, nem a radioterapia (RT) adjuvante.

Num CDIS de alto grau e intermédio deve propor-se a cirurgia (e RT, se cirurgia conservadora) exceto em doentes frágeis, sem possibilidade de pré-habilitação e uma esperança de vida expectável reduzida (2-3 anos). A biópsia do gânglio sentinela só está indicada perante a forte possibilidade pré-operatória de haver microinvasão.

### 6.2.2 Abordagem não cirúrgica

A abordagem não cirúrgica com vigilância ativa de CDIS é válida e tem sido adotada em doentes idosos com CDIS de baixo grau, e nalguns com CDIS de grau intermédio. Esta estratégia visa reduzir o sobretratamento<sup>29-31</sup>.

Há nesta fase vários estudos em curso (COMET, LORIS, LORD e LORETTA) focados na estratificação do risco e numa melhor seleção de doentes de baixo risco, uma vez que as limitações atuais da vigilância ativa incluem casos de doença invasiva oculta ao diagnóstico e casos com progressão para doença invasiva, durante o seguimento<sup>32-36</sup>. Como premissa para a decisão de vigilância ativa pressupõe-se a realização de biópsias com amostragem representativa, obtidas preferencialmente por biópsia por vácuo e com correlação radiopatológica final, para minimizar o risco de subdiagnóstico de CDIS de alto risco e de tumor invasivo<sup>31</sup>.

Também pode ser considerada a vigilância ativa de CDIS em situações de excisão completa da lesão através da biópsia assistida por vácuo apenas nos CDIS de baixo grau e/ou pouco extensos<sup>37</sup>.

### 6.2.3 Quimioprevenção no CDIS

A quimioprevenção no CDIS com recetores hormonais positivos (RH+) só deverá ser proposta nas doentes robustas com uma esperança de vida expectável superior a 5 a 10 anos. [V,A]

#### Recomendação

No CDIS de baixo grau na mulher idosa é seguro omitir a cirurgia, podendo manter-se a vigilância ou uma abordagem não cirúrgica, consoante o consentimento informado da doente. [V,A]

No CDIS de grau intermédio e alto grau deve ser proposto tratamento cirúrgico. A opção relativa a quimioprevenção deverá ficar reservada a doentes robustas e com esperança média de vida superior a 5 ou 10 anos. [III,A]

## 7. CARCINOMA INVASIVO - ESPECIFICIDADES DO TRATAMENTO

### 7.1 Tratamento cirúrgico da mama

Vários estudos demonstraram que a abordagem cirúrgica deverá ser considerada a primeira opção de

tratamento em mulheres  $\geq 70$  anos e que cumpram critérios de elegibilidade para cirurgia. Mesmo no subgrupo  $\geq 80$  anos, esta abordagem revelou estar associada a um aumento da sobrevivência global, particularmente em doentes de alto risco e considerando todos os subtipos moleculares<sup>38,39</sup>.

A estratégia cirúrgica na mulher idosa deve ser individualizada, conciliando a avaliação de fragilidade, a idade biológica, as comorbilidades limitantes e a vontade esclarecida da doente com as características clínicas, patológicas e moleculares do tumor. A cirurgia do cancro da mama tem impacto na sobrevivência e na qualidade de vida (QdV). Apresenta também uma morbidade operatória baixa (com baixa probabilidade de dor ou limitação funcional) e uma mortalidade praticamente nula. Para minimizar uma possível síndrome geriátrica (*delirium*) no pós-operatório, devem ser contempladas soluções alternativas ao tradicional internamento hospitalar: anestesia local, bloqueios anestésicos regionais, regime de ambulatório ou apoio domiciliário. São necessários ensaios clínicos prospetivos para validar a omissão da cirurgia. Esta, contudo, deve ser considerada quando não se preveja haver benefício clínico, ou seja, em doentes frágeis, sem possibilidade de pré-habilitação e uma esperança de vida expectável reduzida.

A cirurgia conservadora (seguida de RT adjuvante) é a abordagem cirúrgica standardizada, independentemente da idade<sup>40-43</sup>.

A estratégia cirúrgica (cirurgia conservadora, cirurgia oncoplástica, mastectomia com ou sem reconstrução mamária) deve seguir o planeamento habitual de cada centro, tendo sempre em consideração a preferência esclarecida da mulher idosa.

### Recomendação

A cirurgia conservadora deve ser a abordagem cirúrgica standardizada na mulher idosa. [IV,A]

### 7.2 Estadiamento axilar

A ecografia da axila é o método de estadiamento imagiológico por excelência na avaliação da extensão/carga tumoral metastática (especificidade de 88-98%). Tem ainda a vantagem de permitir a caracterização histológica ecoguiada<sup>44</sup>.

Nas doentes com axila cN0, o estadiamento cirúrgico axilar standardizado<sup>13,15,45</sup>, independentemente da

idade. Esta abordagem mini-invasiva com uma morbidade muito baixa é essencial para definir o estadiamento patológico e pode ter impacto na decisão terapêutica.

Aguardam-se para breve os resultados finais de ensaios clínicos prospetivos que poderão validar a omissão do estadiamento cirúrgico da axila. Há uma tendência para omitir a biópsia do gânglio sentinela em doentes idosas com tumores de baixo risco (tumores T1/T2 luminais A e axila c/uN0). Tal opção deve ser individualizada e discutida com a doente. Pode-se omitir o estadiamento cirúrgico da axila em doentes frágeis, sem possibilidade de pré-habilitação e uma esperança de vida expectada reduzida.

Numa axila c/uN1 ou numa axila pN1(sn), a abordagem terapêutica subsequente deve ser a habitualmente seguida na metodologia própria de cada centro e independente da idade. Na mulher idosa, o benefício clínico a prazo deve ser individualizado ao considerar alternativas (vigilância, GS TAD, RT axila) ao nem sempre necessário esvaziamento axilar<sup>13,46-48</sup>.

### Recomendação

A biópsia do gânglio sentinela é o estadiamento cirúrgico axilar standardizado na doente idosa com axila c/uN0. [III,A]

Na axila positiva (c/uN1 ou pN1(sn)) a abordagem terapêutica deve ser a habitualmente seguida em cada centro e independente da idade. [V,A]

Na mulher idosa frágil com uma esperança de vida reduzida é seguro omitir o estadiamento cirúrgico da axila. [V,A]

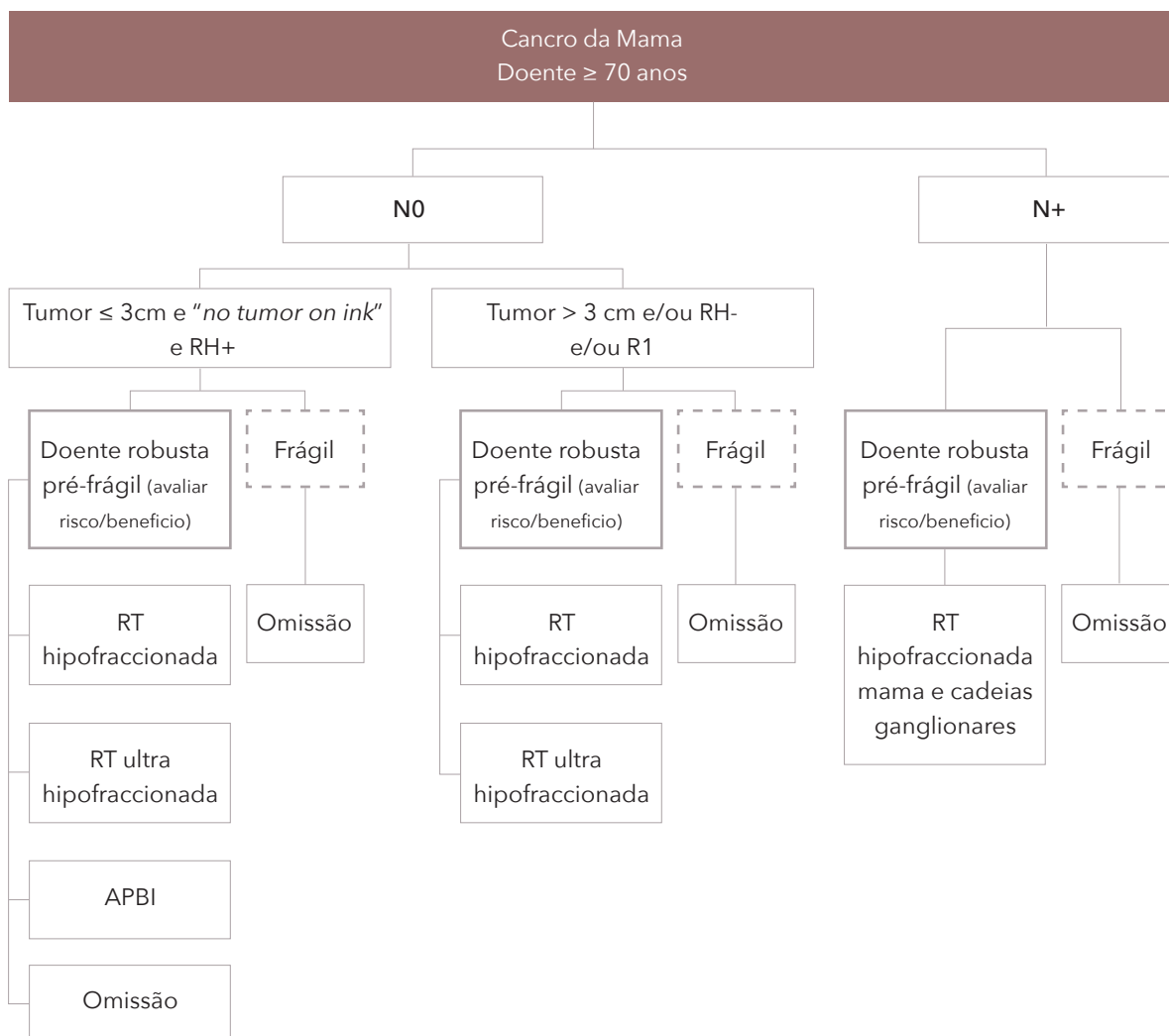
### 7.3 Radioterapia (RT) adjuvante

A RT é uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada pelas doentes idosas (exceto casos críticos seletivos identificados através da AGG), com taxas de toxicidade comparáveis às da população geral<sup>13,15,49</sup> (tabela 4).

#### 7.3.1 Como estimar o risco de toxicidade?

Com os avanços tecnológicos e o planeamento da RT, é hoje possível depositar a radiação de uma forma mais controlada e homogénea (evitando os órgãos vizinhos da área a irradiar) e calcular as doses de RT que vão chegar aos órgãos de risco, antecipando o seu impacto na doente.

TABELA 4. PROPOSTA DE ALGORITMO DE DECISÃO<sup>50</sup> EM RT ADJUVANTE



Existem fatores que permitem estimar o risco das toxicidades que causam maior preocupação: pulmonar e cardíaca. Os fatores de risco associados à toxicidade pulmonar (pneumonite r dica) são o volume pulmonar irradiado, a inclusão das áreas ganglionares supraclaviculares e mamária interna, QT prévia ou tamoxifeno, e hábitos tabágicos<sup>51</sup>; e o melhor preditor de risco de toxicidade card ica, de acordo com Bogaard *et al.*<sup>52</sup>,   o volume do ventrículo esquerdo que recebe 5Gy.

### Recomenda o

Uso de estratégias para reduzir o risco de toxicidade associada   RT, nomeadamente o método de inspira o forçada (*deep inspiration breath hold*) que reduz a dose de radia o no cora o [IV,A]; técnicas de intensidade modulada e controlo respiratório que podem ajudar a reduzir a dose de radioterapia nos órgãos de risco. [V,A]

### 7.3.2 Que técnicas de RT? Critérios de sele o das doentes?

Recomenda-se como tratamento estandardizado a RT hipofraccionada (15-16 tratamentos) moderada, uma vez que estudos demonstraram igual eficácia em compara o com esquemas de tratamento convencionais, tendo a vantagem de apresentar igual ou menor toxicidade e menos tempo de tratamento (esquemas mais curtos)<sup>53-55</sup>.

A RT ultrahipofraccionada (5 tratamentos) também deve ser considerada na mulher idosa (em especial na era COVID e sobretudo em doentes com problemas logísticos para transporte e acompanhamento ao hospital), com base nos resultados dos ensaios FAST<sup>56</sup> e FAST-Forward<sup>57</sup>, que mostraram eficácia equivalente aos esquemas de tratamento convencionais e vantagem na toxicidade.

No que respeita à escolha entre irradiação parcial versus total da mama, a irradiação parcial da mama pode ser uma opção para doentes idosas com doença de baixo risco, com expectativa de vida prolongada e alto risco de suspender precocemente a hormonoterapia<sup>58</sup>.

Por exemplo, Sumodhee *et al.*<sup>59</sup> avaliou o papel da irradiação acelerada parcial da mama (APBI) nas doentes idosas, cujos resultados revelam uma sobrevivência livre de mastectomia aos 10 anos de 97,4%, comparável às doentes que recebem irradiação total da mama.

### Recomendação

Os esquemas de radioterapia hipofractionados ou ultra hipofractionados devem ser os esquemas preferenciais na mulher idosa, minimizando o impacto das deslocações aos centros. [I,A]

A irradiação parcial da mama pode ser uma opção para doentes idosas com doença de baixo risco, com expectativa de vida prolongada e alto risco de suspender precocemente a hormonoterapia. [IV,B]

### 7.3.3 Quando omitir?

A expectativa de vida das doentes com cancro da mama idosas saudáveis situa-se em 15,8 anos para um diagnóstico aos 70 anos e de 8,8 anos aos 80 anos e as técnicas atuais de RT apresentam uma toxicidade inferior à descrita em estudos previamente publicados<sup>60</sup>.

As *guidelines* de consenso de St Gallen<sup>45</sup> consideram que, para as mulheres idosas com cancro da mama RH+ que recebem hormonoterapia e com uma esperança de vida >10 anos, se deve fazer uma abordagem de RT personalizada. A omissão de RT pode ser considerada como uma opção razoável nas doentes com expectativa de vida <5 anos<sup>61</sup>.

Albert *et al.*<sup>62</sup> publicou um nomograma que permite avaliar o impacto da RT adjuvante na sobrevivência livre de mastectomia para as doentes idosas (disponível em <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators.html>).

### Recomendação

› Deve ser evitada a generalização da omissão da RT para qualquer doente idosa, apenas com base na idade cronológica, sem que se tenha em conta a esperança de vida e o risco acrescido de recidiva local; [I,A]

› A possibilidade de omissão de qualquer tratamento estandardizado deve estar objetivamente validada pela AGG<sup>60</sup>. [V,B]

## 7.4 Tratamento das doentes sem condições cirúrgicas ou que recusam cirurgia

### 7.4.1 Técnicas minimamente invasivas - em que situações?

A crioablação, a radiofrequência e a ablação por micro-ondas são as técnicas minimamente invasivas mais usadas na abordagem de cancro da mama em fase inicial e de baixo risco, particularmente nas doentes que recusam cirurgia ou que não são elegíveis para a mesma. O elevado sucesso terapêutico (taxa de ablação completa para tumores <20 mm de pelo menos 85%; taxa de reintervenção semelhante à cirurgia conservadora e taxa de recorrência local ≤3%<sup>63,64</sup>) é consubstanciado pelo seu baixo custo e pela baixa taxa de complicações (mesmo no subgrupo de idosos), tornando esta abordagem potencialmente crescente.

A crioablação é a técnica com estudos mais robustos; entre as vantagens, sublinha-se o facto de ser menos invasiva por comparação com a cirurgia, de possibilitar uma maior taxa de preservação dos antígenos e de permitir a análise histoquímica da peça. A sua aplicação tem maior taxa de sucesso em tumores em estádios iniciais/doença de baixo risco (receptores hormonais de estrogénio (RE)/receptores hormonais de progesterona (RP)+, fator 2 de crescimento epidérmico negativo (HER2-) e <1,5 cm, com componente de CDIS <25%, como é reportado no estudo clínico de fase II Alliance Z-1072<sup>65</sup>. Foram reportadas taxas mais elevadas de tumor residual em tumores > 2 cm, com CDIS extenso ou em casos de histologia lobular e mucinosa.

A substituição da cirurgia pela crioablação não afeta as decisões terapêuticas complementares (exemplo: uso da hormonoterapia para tumores RH+). Mais recentemente, foi descrito o potencial benefício da associação da crioablação à imunoterapia, uma vez que esta técnica minimamente invasiva potencia a imunogenicidade tumoral<sup>66</sup>.

Por último, um estudo multicêntrico em curso que pretende avaliar a excisão assistida por vácuo sob controlo ecográfico (MINIVAB) em tumores invasivos ≤15 mm (excluindo-se lesões com histologia lobular), pode representar no futuro uma nova técnica mini-

mamente invasiva, particularmente em idosos. Neste estudo, os doentes selecionados realizam cirurgia conservadora 3 semanas após o procedimento, para determinar se a excisão foi completa<sup>67</sup>.

#### 7.4.2 Hormonoterapia (HT) primária

Após o diagnóstico e em situações em que não se perspetiva tratamento locorregional com intenção curativa, poderá ser iniciado tratamento endócrino primário:

1. Doente frágil sem possibilidade de (pré-)habilitação e uma esperança de vida expectável reduzida (2-3 anos);
2. Doentes com tumores localmente avançados, ulcerados, não passíveis de uma resseção cirúrgica R0;
3. Doente (pré-)frágil candidata a pré-habilitação;
4. Temporização para permitir a avaliação geriátrica global;
5. Preferência da doente (recusa de cirurgia ou QT).

Preferencialmente deve ser utilizado um inibidor da aromatase (IA) pela maior probabilidade de resposta e melhor perfil de segurança na mulher idosa<sup>68</sup>. [I,A] O tratamento endócrino deverá ser mantido até progressão da doença. [I,A] A avaliação de resposta deverá ser individualizada baseada no exame físico, recorrendo-se a uma avaliação imagiológica em casos selecionados e sempre que clinicamente justificado.

#### 7.4.3. Radioterapia primária

A evidência disponível para o uso de radioterapia primária provém de estudos retrospectivos, não existindo consenso acerca do esquema ideal. Contudo, estão descritos vários esquemas:

1. **Fracionamento convencional**, completando doses entre 70-80 Gy, para atingir um controlo local prolongado. Para podermos alcançar um controlo local prolongado devemos optar por esquemas com um BED  $\geq 90$  para uma  $\alpha/\beta$  de 4<sup>69</sup>.
2. **Esquemas hipofraccionados**, em dias não consecutivos, com taxas de controlo local satisfatórias, que podem atingir os 78% aos 5 anos.

› “Flashed scheme” com dose de 13Gy em 2 frações administradas num período de 3 dias, e 26 Gy em 4 frações ao longo de 5 semanas<sup>70</sup>.

› Tratamento semanal em associação com HT, com

6,5 Gy a toda a mama até perfazer 32,5Gy, seguido de 1-3 frações de 6,5Gy dirigidas ao tumor<sup>71</sup>.

› Esquema semanal de 30 Gy em 5 frações (toda a mama +/- áreas ganglionares), seguido de uma dose adicional de 6Gy ao tumor primário<sup>72</sup>.

### 7.5 Tratamento Sistémico (neo)adjuvante:

#### 7.5.1 Tratamento endócrino

Segundo as recomendações da SIOG, todas as mulheres com doença hormonossensível (RH+/HER2-) (pT1-3) devem receber terapia endócrina independentemente da idade. [I,A] No entanto, esta pode ser omitida em situações cuja estimativa do risco de morte atribuído a causas competitivas (comorbilidades) determine baixa esperança de vida (estimativa do risco de morte superior ao risco de recorrência)<sup>13</sup>. [V,A]

São indicações para HT neoadjuvante doentes não candidatas a QT e com possível benefício de *downstaging* para possibilitar cirurgia conservadora.

No caso de tumores pequenos ( $\leq 0,5$  cm) com axila negativa, e submetidos a tratamento local com intenção curativa, o risco de recorrência é geralmente baixo e o prognóstico favorável, pelo que a terapia endócrina adjuvante poderá ser opcional, sobretudo tendo em conta a esperança média de vida<sup>73</sup>. [V,C]

Os IA, quando comparados com o tamoxifeno, resultam numa ligeira redução da recorrência e da mortalidade associadas ao cancro da mama<sup>74</sup>. Como tal, devem ser a escolha preferencial, sobretudo nos doentes de alto risco. [I,B] Os IA têm como efeitos secundários mais frequentes queixas musculoesqueléticas, que podem condicionar a adesão ao tratamento. Como toxicidade tardia pode registar-se o aumento do risco cardiovascular, osteoporose e de doenças metabólicas (dislipidemia e diabetes). No entanto, comparativamente com tamoxifeno, os IA apresentam menor risco de trombozes venosas, cancro do endométrico e esteatose hepática<sup>75</sup>.

O tamoxifeno é apontado como uma alternativa terapêutica no grupo de mulheres incapazes de tolerar os IA, seja por toxicidade, ou pelo risco de complicações cardiovasculares. [I,A] A duração mínima do tratamento deve ser de 5 anos para a maioria dos doentes, [I,A], podendo ser ajustada em função do risco de

recidiva, comorbidades, tolerabilidade e esperança média de vida.

### 7.5.2 Quimioterapia (QT)

Os benefícios da QT adjuvante são independentes da idade baseados na meta-análise da Oxford<sup>77</sup>. Contudo, os ensaios clínicos tiveram pouca representatividade desta população, antecipando-se maior risco de efeitos adversos<sup>78</sup>.

A decisão de efetuar QT deve ser baseada em critérios clínico-patológicos, no estado de fragilidade/robustez (idealmente determinado através de avaliação geriátrica global), na estimativa da esperança de vida e no risco estimado de toxicidade.

Como ferramentas de apoio à decisão temos:

#### 1. Estimativa do prognóstico e sobrevivência

O NHS PREDICT (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>), estima o risco de recorrência e a sobrevivência aos 5 anos relacionadas com cancro ou outras causas. Os resultados devem ser interpretados com mais cautela em doentes com idade superior a 80 anos, devido à sua baixa representatividade (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>).

O *Age Gap Decision* é outra ferramenta disponível online e, recomendada pela SIOG<sup>13</sup> (<https://agegap.shef.ac.uk/>).

#### 2. Estimativa do risco de toxicidade

Existem factores que permitem estimar o risco de toxicidade associadas à quimioterapia. A estimativa do risco de toxicidade pode ser determinado através do uso de calculadoras de risco:

- › **CARG Chemo-Toxicity Calculator** (<https://www.mycarg.org/>)
- › CRASH score ([https://moffitt.org/eforms/crashscore-form/?\\_ga=2.65217325.2025663827.1653909336-50291431.1653909335](https://moffitt.org/eforms/crashscore-form/?_ga=2.65217325.2025663827.1653909336-50291431.1653909335))
- › **Breast-CARG** (<https://ebmcalc.com/>), específico para o cancro da mama, embora menos usado.

Estes instrumentos, apesar de não terem validação para a população portuguesa, permitem estimar objetivamente o risco de toxicidade da QT. [V,A]

#### 3. Estimativa do risco de recorrência:

Para além dos critérios clínico-patológicos, poderá ser ponderado o recurso aos estudos de testes genómicos com nível de evidência I (ONCOTYPE Dx [I,

A]; MammaPrint [I,A]) apesar de os estudos de validação terem representação insuficiente de doentes idosas. Poderão ser úteis em casos selecionados nomeadamente em situações que se pretenda evitar a toxicidade da quimioterapia numa população mais vulnerável.

O benefício do tratamento adjuvante com QT de combinação é evidente até pelo menos aos 70 anos, apesar da evidência estar limitada a esquemas de duração da QT mais curtos (primeira e segunda geração)<sup>77</sup> e à doença RH- e N+<sup>13,79</sup>.

Os regimes mais estudados nesta população são o AC (doxorubicina e ciclofosfamida) o CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil) ou TC (docetaxel com ciclofosfamida).

O estudo *US Oncology Research Trial 9735*<sup>80</sup> incluiu 16% de mulheres com idade superior ou igual a 65 anos, revelou resultados de sobrevivência superiores do esquema TC 4 ciclos *versus* AC. A coorte de doentes idosas teve resultados equivalentes aos das doentes mais jovens, e a maior parte das doentes apresentavam doença N+. Este é um regime a considerar nas mulheres idosas, sendo a neutropenia febril o principal efeito tóxico a prevenir.

A capecitabina em monoterapia não é recomendada como tratamento adjuvante na mulher idosa [II,E], por resultados inferiores no estudo CALGB 49907<sup>76</sup>, em comparação com o regime estandardizado (AC e CMF).

O paclitaxel semanal pode ser considerado em doentes de alto risco não candidatas a tratamentos de poliquimioterapia<sup>13</sup>. [II,C] Contudo, o docetaxel semanal *versus* CMF mostrou menor eficácia, uma maior toxicidade e menor qualidade de vida no estudo clínico ELDA, que incluiu mulheres com idades compreendidas entre os 65 e os 79 anos<sup>81</sup>.

Regimes sequenciais de antraciclina e taxanos, apenas devem estar indicados, nas doentes robustas e com tumores de alto risco<sup>13</sup>. [I,A]

Esquemas de *dose-dense* não devem ser usados devido ao elevado risco de toxicidade e a dados insuficientes de eficácia especificamente nesta população<sup>13</sup>. [V,D]

TABELA 5 - ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE EM HER2- E HER2+

Quimioterapia em cancro da mama HER2-	
Terapêuticas	Observações
AC (4 ciclos), CMF (6 ciclos) TC (4-6 ciclos)	Validado em doentes idosas
Paclitaxel semanal (12ciclos)	Opção
Antraciclina e taxanos sequenciais	Não existem dados para população idosa
Capecitabina e docetaxel semanal	Não indicado
Profilaxia primária de neutropenia febril	Recomendado em caso de poliquimioterapia, mesmo em casos cuja probabilidade é < 20%
Quimioterapia e terapia anti-HER2 em cancro da mama HER2+	
TC (4-6 ciclos) + trastuzumab	Validado em estudo clínico de fase II e não específico da população idosa
Paclitaxel semanal (12 ciclos) + trastuzumab	Pode ser considerado em doentes de alto risco que não estejam aptos para poliquimioterapia
TCH (6 ciclos)	Terapêutica não testada em idosos e com risco de toxicidade
Trastuzumab sem quimioterapia	Pode ser considerado em doentes sem condições ou não aptos que recusam QT (pode ser associado ao tratamento endócrino se doença hormonosensível)
Pertuzumab	Considerar a adição ao trastuzumab somente em casos de elevado risco de recorrência, N+ e doentes robustas ( <i>fit</i> ) se disponível, apesar dos poucos dados disponíveis em doentes idosos
Profilaxia primária de neutropenia febril com G-CSF	Recomendado em situação de poliquimioterapia administrada a cada 3 semanas, mesmo que risco de neutropenia febril <20%
Duração	O tratamento anti-HER2 deve ter a duração de 1 ano  Poderá ser considerado o tratamento de curta duração (6 meses) se tumores pequenos, pN0 ou caso existam comorbilidades cardíacas

CMF=ciclofosfamida+metotrexato+fluoracil. G-CSF=factor estimulador de colónias granulocitárias. TC=docetaxel e ciclofosfamida. TCH=docetaxel-carboplatin-trastuzumab

Adaptada de SIOG *guidelines* de 2021<sup>13</sup>

### 7.5.3 Tratamento adjuvante de doença HER2+

Em doentes de cancro da mama HER2+, o tratamento com trastuzumab adjuvante mostrou uma diminuição do risco de morte<sup>82</sup>. Contudo, a idade está associada ao aumento do risco de toxicidade cardíaca<sup>83</sup>, com 15-40% das doentes a necessitarem de descontinuação precoce do tratamento, especialmente se  $\geq 80$  anos ou com multimorbilidade<sup>84</sup>.

A abordagem adjuvante standardizada é o tratamento anti-HER2 (trastuzumab 1 ano) associado a

QT e deve ser oferecido às em doentes idosas robustas sem disfunção cardíaca<sup>85</sup>. [II, A] Em situações de maior risco de toxicidade cardíaca, a QT não deverá incluir antraciclina (tabela 5). Alternativamente, poderá ser usado o regime TC ou paclitaxel semanal<sup>86</sup>  $\geq [V,B]$

Em doentes (pré-)frágeis com doença recetores hormonais positivos, a associação do trastuzumab ao tratamento endócrino poderá ser uma alternativa a considerar, caso o cálculo estimado de risco de toxicidade à quimioterapia seja elevado.

A duração do tratamento anti-HER2 adjuvante deverá ser de 1 ano. [I,A]

Contudo, em casos selecionados, doentes (pré-)frágeis, com risco de toxicidade cardíaca, morbilidade que dificulte deslocação, ou com doença de baixo risco, poderá ser considerada a diminuição do tratamento anti-HER2 para 6 meses<sup>87,88</sup>. [IV,B]

#### 7.5.4 Quimioterapia neoadjuvante (QTNA):

A QTNA deve ser considerada em doentes idosas segundo as mesmas indicações das doentes mais jovens. [I,E] No entanto, é importante estimar a esperança de vida, o benefício na sobrevivência global (SG), bem como a possível toxicidade, recorrendo às ferramentas de avaliação geriátrica já mencionadas.

Dados de estudos neoadjuvantes do *Germam Breast Group*<sup>89</sup>, mostraram associação da idade mais avançada a uma menor percentagem de resposta patológica completa. Contudo, estes resultados podem ser justificados por diferenças nos subtipos da doença, sendo mais frequente a doença luminal (RH+). Quando o subgrupo de doentes com doença HER2+ foi avaliado, o tratamento neoadjuvante foi igualmente preditivo de resposta patológica completa em mulheres jovens e em mulheres com mais de 65 anos. De salientar que mesmo em doentes com carcinoma da mama RH+, de grau 3 e Ki-67 elevado, houve benefício na SG de adicionar quimioterapia para além da terapia endócrina (OS: HR 0,305, 95% CI, 0,107-0,871, P = 0,019).

Na doença HER2+, o tratamento neoadjuvante com adição de pertuzumab deve ser considerado, na doença de alto risco (N+) e em doentes robustas com baixo risco de toxicidade cardíaca<sup>90</sup>. [V,II]

#### Recomendação

A QTNA deve ser usada na redução do tamanho tumoral para cirurgia conservadora e/ou avaliação prognóstica de resposta patológica completa em: doença HER2+, inclusão de terapêutica duplo bloqueio HER2 na doença de alto risco (N+), doença luminal, grau 3, Ki67 elevado [I,B] e tumores triplos negativos. [I,B]

#### 7.5.5 Tratamento adjuvante após QTNA se doença residual (HER2+ positivos e triplo negativos)

Os estudos CREATE-X e KATHERINE<sup>91,92</sup> incluíram al-

gumas doentes idosas, e não foram identificadas novas questões relativas à segurança dos tratamentos nesta população, pelo que se consideram opções válidas em doentes idosas robustas.

#### Recomendação

› Mulheres idosas robustas, submetidas a QTNA com tumores HER2+ e triplo negativos (TN) devem ser consideradas para tratamento da doença residual. [I,B]

#### 7.5.6 Agentes modificadores do osso

Uma em cada duas mulheres vai desenvolver osteoporose e sofrer uma fratura ao longo da sua vida após a menopausa.

Os IA são os principais agentes endócrinos com potencial de agravamento da perda de massa óssea, pelo que é importante a sua monitorização.

A estimativa do risco de fratura a 10 anos pode ser calculada com recurso à ferramenta FRAX, validado para Portugal, e que permite decidir a necessidade de terapêutica anti-osteoporótica.

Nestes doentes é especialmente importante a manutenção da massa óssea com suplementos de cálcio e vitamina D. A osteoporose deve ser tratada de acordo com as indicações clínicas para a população em geral.

Atualmente há evidência que suporta o uso de bifosfonatos associados ao tratamento endócrino adjuvante com impacto na sobrevivência livre de recorrência, sobretudo em mulheres pós-menopáusicas<sup>93,94</sup>.

A meta-análise do EBCTCG<sup>95</sup> documenta 2-3% de redução da mortalidade por cancro da mama quando se associa bifosfonatos ao tratamento endócrino em mulheres pós-menopáusicas, independentemente da idade.

A sua introdução deve ponderar os riscos associados (alterações hidroeletrólíticas, sobretudo hipocalcémia; fraturas atípicas e a ocorrência de osteonecrose da mandíbula), a existência de comorbilidades (sobretudo se alteração da função renal) e a preferência da doente. Os bisfosfonatos com maior evidência são o ácido zoledrónico e o clodronato. Em contexto adjuvante a evidência é insuficiente para o alendronato e risedronato, pelo que não se recomenda a sua utilização.

#### Recomendação

Ácido zoledrónico (4 mg a cada 6 meses, endovenoso) [II,B] e clodronato (1.6 g/dia, oral). [III,B]



## 7.6 Vigilância Imagiológica

### 7.6.1 Após Cirurgia conservadora

Na recente atualização das *guidelines* EUSOMA-SIOG de 2021<sup>13</sup> foi incluída pela primeira vez a proposta de seguimento de mulheres idosas com cancro da mama. Este grupo sugere a vigilância por mamografia anual ou bianual em doentes com história pessoal de neoplasia da mama e idade  $\geq 70$ . A EUSOMA refere que em doentes com idade  $\geq 80$ , frágeis e com esperança de vida inferior a 5 anos, a realização de mamografia não é indicada<sup>13</sup>.

#### Recomendação

Vigilância com mamografia anual ou bianual em idades  $\geq 70$  e  $<80$  anos [V,B] e Idades  $\geq 80$ , decisão em função de fragilidade, comorbilidades e esperança de vida expectável. [V,B]

### 7.6.2 Após tratamento por técnicas minimamente invasivas

O seguimento de lesões tratadas por técnicas minimamente invasivas (nomeadamente crioablação) não é ainda consensual, uma vez que os dados e anos de *follow-up* descritos na literatura são ainda curtos. Porém, estudos recentes propõem uma vigilância inicial a cada seis meses e posteriormente anual, por mamografia, ecografia e RM<sup>96</sup>.

#### Recomendação

Recomenda-se nestes casos uma estratégia individualizada de vigilância imagiológica. [V,B]

### 7.6.3 Vigilância de lesões não operadas

Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau: não há ainda um consenso definido relativo ao melhor método de avaliação de lesões de CDIS de baixo risco sob vigilância ativa. A maioria dos centros clínicos realiza apenas uma mamografia anual<sup>97-99</sup>.

#### Recomendação

Mamografia anual [V,B] e carcinoma invasivo sob vigilância primária: nestes casos a avaliação de resposta deverá ser individualizada.

#### Recomendação

Individualizada. [V,B]

## 7.7 Tratamento Sistémico Paliativo (Doença avançada):

### 7.7.1 Quimioterapia

A quimioterapia paliativa deve ficar reservada às seguintes situações:

- › Doença não luminal (RH-);
- › Doença luminal resistente ao tratamento endócrino ou rapidamente progressiva;
- › Crise visceral.

Deve ser preferencial a monoquimioterapia, pelo risco de toxicidade, que deve ser estimado com recurso às ferramentas de cálculo já previamente referidas. [I,A]

Deve ser preferencial o tratamento com fármacos estudados na população idosa (capecitabina, taxanos, vinorelbina metronómica, ciclofosfamida e metotrexato metronómico (CM); Doxorubicina lipossómica). Relativamente aos taxanos, o nNab-paclitaxel poderá ter a conveniência da baixa probabilidade de reações alérgicas e não necessitar de corticoterapia, evitando assim complicações metabólicas. [II,C]

### 7.7.2 Agentes anti-HER2

Doentes idosos com cancro de mama HER2+ avançado ou metastático, devem receber terapia alvo anti-HER2 ajustada a função cardíaca, que deve ser idealmente avaliada e monitorizada em consulta de Cardio-Oncologia.

Apesar do trastuzumab combinado com pertuzumab e docetaxel ou paclitaxel ser recomendado como terapia de 1.ª linha em doentes robustos [I,A], é também opção a combinação do tratamento anti-HER2 com agentes com melhor perfil de tolerabilidade como a capecitabina, vinorelbina ou ciclofosfamida metronómica<sup>100</sup> de acordo com preferência da doente ou avaliação de fragilidade. [II,B]

O ensaio clínico CLEOPATRA de fase III<sup>101</sup> confirmou benefício de sobrevivência livre de progressão (SLP) da combinação do docetaxel com duplo bloqueio anti-HER2 no subgrupo de doentes  $\geq 65$  anos: HR: 0,52; 95% CI 0,31-0,86). Os efeitos adversos mais frequentes foram a diarreia, fadiga, astenia, diminuição do apetite, vómitos e desgeusia. Neste grupo foi também mais frequente a redução de dose do docetaxel. O ensaio clínico randomizado de fase II da EORTC<sup>100</sup> em doentes com idade superior ou igual a 70 anos, ou idade supe-

rior a 60 anos e frágeis, mostrou benefício da associação de QT com ciclofosfamida metronómica ao duplo bloqueio HER2, com SLP mediana de 11,0 meses (*versus* 5,7 meses). De notar que 71% da população apresentava pré-fragilidade ou fragilidade com base no G8.

A terapia hormonal associada a agentes anti-HER2 (trastuzumab+/-pertuzumab ou lapatinib) é também uma alternativa em tratamento de 1.ª linha em tumores HER2+/RH+, quando se estima um elevado risco de toxicidade à quimioterapia<sup>102-104</sup>.

Apesar da menor evidência, a monoterapia com trastuzumab (omitindo a quimioterapia), mas combinando com terapia endócrina é uma opção para doentes RH+ frágeis. [V,C]

Em doentes com progressão após tratamento com quimioterapia e trastuzumab+/-pertuzumab, o T-DM1 é o tratamento com maior evidência nesta população, devendo ser considerado em doentes robustas. [I,A] No ensaio clínico EMILIA<sup>105</sup>, o T-DM1 em doentes com cancro da mama HER2+ em progressão, revelou aumento da SLP comparado a trastuzumab + taxano ou lapatinib+capecitabina (mediana de 9,6 meses *versus* 6,4 meses comparativamente a lapatinib + capecitabina, HR estratificado para progressão ou morte por qualquer causa, 0,65; 95%CI, 0,55-0,77, p=0,0001). A toxicidade foi, contudo, ligeiramente superior nas doentes idosas (toxicidade grau 3 de 51,6% *versus* 44%). Os efeitos mais frequentes no subgrupo de idosas no estudo KAMILLA foram fadiga (29,5%), náusea (27,6%) e diminuição do apetite (22,3%). A trombocitopenia ocorreu em 12,9% dos doentes<sup>106</sup>.

O trastuzumab deruxtecano (T-DXd) mostrou benefício em termos de comparação com TDM1 no estudo Destiny Breast03, sendo a eficácia independente da idade<sup>107</sup>. No entanto apenas 22% das doentes tinham idades superiores ou igual a 65 anos, e 4% igual ou superior a 75 anos. A incidência de efeitos adversos grau 3-4 foi superior nas doentes idosas (≥65 anos), ocorrendo em 60% *versus* 49% em doentes mais jovens.

### 7.7.3 Terapêuticas alvo na doença RH+/HER2-

A abordagem do tratamento da doença luminal HER2- em doentes idosas é semelhante à de doentes mais jovens, devendo adicionalmente ter em conta a avaliação geriátrica.

O uso de inibidores das cinases dependentes das citinas 4 e 6 (iCDK4/6) combinado ao tratamento en-

dócrino é o tratamento standardizado de 1.ª linha no cancro da mama metastizado. [I,A]

Apesar de haver poucos dados de eficácia, segurança e qualidade de vida nas mulheres idosas (análises de subgrupos), os iCDK4/6 parecem ser igualmente eficazes nesta população. No entanto, doentes com idade ≥ a 75 apresentaram efeitos secundários com maior frequência. Os efeitos secundários mais frequentes que levaram a uma redução de dose foram: neutropenia, diarreia e aumento da creatinina<sup>108</sup>. Relativamente à escolha do inibidor iCDK4/6, até mais dados serem obtidos da sua utilização nesta população, esta deve ter em conta os diferentes perfis de toxicidade e as comorbilidades da doente, sendo, por exemplo, preferível o tratamento com palbociclib (*versus* ribociclib e abemaciclib) em doente com comorbilidades cardíacas e maior risco de disritmias. [II,B] A mielossupressão deve ser cuidadosamente monitorizada<sup>109</sup>.

A idade avançada, insuficiência renal, comorbilidades cardíacas, usos de diuréticos são fatores de risco para aumento do intervalo QT corrigido (QTc), o que torna a utilização de ribociclib menos preferida.

O abemaciclib está associado a efeitos secundários que causam receio nesta população, como diarreia (81,3%), doença trombo-embólica (4,9%) para além de neutropenia. Poderá ser, contudo, uma estratégia interessante por ter uma administração contínua, originando resultando num menor erro nas tomas<sup>110</sup>.

### Everolimus

Embora se tenha verificado eficácia semelhante nas idosas quando comparativamente às mais jovens na associação de exemestano com everolimus *versus* placebo (BOLERO 2), registaram-se mais eventos secundários e maior taxa de descontinuação<sup>111</sup>. Efeitos colaterais específicos das doentes idosas, para além da habitual de estomatite (equivalente às jovens), foram diminuição do apetite, dispneia, anemia, astenia, aumento dos níveis de creatinina e infeções do trato urinário. Como tal, este tratamento deve ser usado em doentes selecionadas e com monitorização de toxicidades frequentes.

Em doentes frágeis, a terapêutica endócrina em monoterapia é uma opção que poderá ser considerada em função da avaliação geriátrica, risco de toxicidades e estimativa do benefício *versus* risco da adição de tratamentos alvos à HT.

## Recomendação

Em função do estado geral da doente, comorbilidades e avaliação geriátrica, o tratamento inicial deve ser o estandardizado de HT e iCDK4/6 [II,A]; em doentes frágeis, a terapêutica endócrina em monoterapia é uma opção [III,C] e na progressão ao tratamento inicial, o everolimus e hormonoterapia devem ser utilizados em casos selecionados em função da toxicidade esperada do everolimus. [II,B]

### 7.7.4 Terapêuticas alvo na doença de cancro da mama triplo negativo (TN)

Relativamente às combinações de imunoterapia com quimioterapia no tratamento das doentes com tumores TN PD-L1 positivos, não há dados exclusivos na população idosa, mas ambos os estudos<sup>112,113</sup> incluíram doentes com mais de 65 anos, cuja análise de subgrupos revelou semelhante eficácia relativamente à população mais jovem, pelo que se admite a imunoterapia como uma possibilidade no tratamento do cancro da mama TN.

#### Inibidores da PARP (iPARP)

Os iPARP (olaparib e talazoparib) em estudos de fase II<sup>114,115</sup> revelaram eficácia com aumento da SLP e SG, com perfis de segurança adequados.

Os dados existentes em mulheres idosas são escassos e resultam apenas da análise de subgrupos.

Contudo, mulheres idosas com cancro da mama metastizado com mutações BRCA germinativas (gBRCA) não devem ser excluídas do tratamento com iPARP apenas pela idade. [II,B] Os efeitos colaterais a controlar são as náuseas e vómitos. No caso do olaparib devem ser evitados inibidores CYP3A e seus substratos.

### 7.7.5 Tratamento de suporte

A abordagem multidisciplinar do doente oncológico geriátrico é essencial em toda a trajetória da doença e tratamento, incluindo no tratamento de suporte, aplicando os princípios da avaliação geriátrica global.

#### Profilaxia primária de neutropenia febril

Uma vez que o risco de mielossupressão é maior nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, nos esquemas de quimioterapia com risco estimado de neutropenia febril superior a 10%, deve ser considerada a profilaxia primária com factor estimulador de colónias granulocitárias (G-CSF)<sup>13</sup>. [II,A]

## 8. INVESTIGAÇÃO CLÍNICA. QUE PRIORIDADES?

A inclusão de doentes idosos reais com multimorbilidades e síndromes geriátricos em ensaios clínicos deve ser uma prioridade. Devem ser desenhados ensaios destinados à população de doentes idosos (pré-)frágeis, e estimular a inclusão de doentes idosos em ensaios dirigidos à população global.

Adicionalmente, devem ser considerados, recolhidos e analisados os resultados importantes nesta população, Devem ser incluídos nos ensaios clínicos não específicos, tais como análises de qualidade de vida, de funcionalidade e de deterioração cognitiva (incluindo a auto percepção do doente).

A formação em Geriatria Oncológica e Oncologia Geriátrica deverá também ser uma prioridade nos planos de formação de todos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento do doente oncológico geriátrico.

## REFERÊNCIAS

1. Ana da Costa Miranda, Alexandra Mayer-da-Silva, Luísa Glória, Cláudia Brito. Registo Oncológico Nacional de todos os tumores na população residente em Portugal. 2018;
2. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clinics in Geriatric Medicine* 2017;33(3):293-303.
3. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, *et al.* Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(12):1163.e1-1163.e17.
4. Paillaud E, Caillet P, Laurent M, *et al.* Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clinical Interventions in Aging* 2014;1645.
5. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(14):1824-31.
6. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, *et al.* What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older

Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *Journal of Oncology Practice* [Internet] 2018 [cited 2022 Mar 30];14(2):85-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812308/pdf/JOP.2017.026435.pdf>

7. Mohile SG, Magnuson A. Comprehensive Geriatric Assessment in Oncology [Internet] 2013 [cited 2022 Mar 30] p. 85-103. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/343608>
8. Overcash J, Ford N, Kress E, Ubbing C, Williams N. Comprehensive Geriatric Assessment as a Versatile Tool to Enhance the Care of the Older Person Diagnosed with Cancer. *Geriatrics* [Internet] 2019 [cited 2022 Mar 30];4(2):39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630523/pdf/geriatrics-04-00039.pdf>
9. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2014 [cited 2022 Mar 30];32(24):2595-603. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8347>
10. Decoster L, van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology* [Internet] 2015 [cited 2022 Mar 30];26(2):288-300. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931366-3>
11. NCCN guidelines: older adult Oncology 2022. [cited 2022 Apr 6]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf)
12. Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik B, Audisio R, van Halteren H, Arti H, editors. *ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient*. CRC Press; 2010.
13. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet Oncology* [Internet] 2021 [cited 2022 Mar 31];22(7):e327-40. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30741-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30741-5/fulltext)
14. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *European Journal of Cancer* 2010;46(9):1502-13.
15. Karuturi M, VanderWalde N, Muss H. Approach and Management of Breast Cancer in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* [Internet] 2016 [cited 2022 Mar 30];32(1):133-53. Available from: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(15\)00079-8/fulltext](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(15)00079-8/fulltext)
16. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2018 [cited 2022 Apr 6];36(22):2326-47. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.78.8687>
17. DuMontier C, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dale W. Decision Making in Older Adults With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(19):2164-74.
18. Solomon D, Sue Brown A, Brummel-Smith K, et al. Best Paper of the 1980s: "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-Making. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(10):1490-4.
19. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology* 2012;13(10):e437-44.
20. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European Journal of Internal Medicine* 2016;31:3-10.
21. Chapman AE, Elias R, Plotkin E, Lowenstein LM, Swartz K. Models of Care in Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(19):2195-204.
22. Fabio Gomes. *Frailty in Older Adults with Cancer*. Springer 2022;
23. Gómez-Moreno C, Córdoba R, Martínez-Peromingo J, Avila-Funes JA, Soto-Perez-de-Celis E. Multidisciplinary Onco-Geriatric Care Models. In: *Frailty in Older Adults with Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 189-202.
24. Lee SE, Kim GR, Han K, et al. US, Mammography, and Histopathologic Evaluation to Identify Low Nuclear Grade Ductal Carcinoma in Situ. *Radiology* 2022;303(2):276-84.
25. Dettogni RS, Stur E, Laus AC, et al. Potential biomarkers of ductal carcinoma in situ progression. *BMC Cancer* 2020;20(1):119.
26. Parikh U, Chhor CM, Mercado CL. Ductal Carcinoma In Situ: The Whole Truth. *American Journal of Roentgenology* 2018;210(2):246-55.
27. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *The Oncologist* 2020;25(2):e231-42.

- 28.** Shehata M, Grimm L, Ballantyne N, *et al.* Ductal Carcinoma in Situ: Current Concepts in Biology, Imaging, and Treatment. *Journal of Breast Imaging* 2019;1(3):166-76.
- 29.** Ward EP, Weiss A, Blair SL. Incidence and treatments of DCIS in octogenarians: grade matters. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet] 2017 [cited 2022 Mar 31];165(2):403-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-017-4330-5>
- 30.** Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, *et al.* Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *The Lancet Oncology* 2021;22(7):e327-40.
- 31.** Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology* 2022;302(2):246-55.
- 32.** Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology* 2022;302(2):246-55.
- 33.** Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, *et al.* The COMET (Comparison of Operative *versus* Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019;9(3):e026797.
- 34.** Francis A, Thomas J, Fallowfield L, *et al.* Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *European Journal of Cancer* 2015;51(16):2296-303.
- 35.** Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, *et al.* Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – The LORD study. *European Journal of Cancer* 2015;51(12):1497-510.
- 36.** Kanbayashi C, Thompson AM, Hwang E-SS, *et al.* The international collaboration of active surveillance trials for low-risk DCIS (LORIS, LORD, COMET, LORETTA). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15\_suppl):TPS603-TPS603.
- 37.** Krischer B, Forte S, Singer G, Kubik-Huch RA, Leo C. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in Ductal Carcinoma in situ: Residual Microcalcifications and Intraoperative Findings. *Breast Care* 2020;15(4):386-91.
- 38.** Frebault J, Bergom C, Cortina CS, *et al.* Invasive Breast Cancer Treatment Patterns in Women Age 80 and Over: A Report from the National Cancer Database. *Clinical Breast Cancer* 2022;22(1):49-59.
- 39.** Al-Rashdan A, Xu Y, Quan ML, *et al.* Higher-risk breast cancer in women aged 80 and older: Exploring the effect of treatment on survival. *The Breast* 2021;59:203-10.
- 40.** Mogal HD, Clark C, Dodson R, Fino NF, Howard-McNatt M. Outcomes After Mastectomy and Lumpectomy in Elderly Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* [Internet] 2017 [cited 2022 Apr 4];24(1):100-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064811/pdf/nihms-1069198.pdf>
- 41.** Li Q, Wang K, Yang L, *et al.* Long-term Survival Comparison of Repeated Breast-conserving Surgery *Versus* Mastectomy for Patients with DCIS with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Real-world Longitudinal Study. *Clinical Breast Cancer* 2021;21(4):360-72.
- 42.** Zhang J, Yang C, Lei C, *et al.* Survival outcomes after breast-conserving therapy compared with mastectomy for patients with early-stage metaplastic breast cancer: a population-based study of 2412 patients. *The Breast* [Internet] 2021 [cited 2022 Apr 5];58:10-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080072/>
- 43.** Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, *et al.* Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* [Internet] 2007;8(12):1101-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054880>
- 44.** Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology* 2020;295(3):500-15.
- 45.** Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35.
- 46.** Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA* [Internet] 2017 [cited 2022 Apr 6];318(10):918. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2653737>
- 47.** Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* [Internet] 2014 [cited 2022 Apr 6];15(12):1303-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4291166/pdf/nihms-646194.pdf>
- 48.** Esposito E, Sollazzo V, di Micco R, *et al.* Can axillary node dissection be safely omitted in the elderly? A retrospective study on axillary management of early breast cancer in older women. *International Journal of Surgery* 2016;33:S114-8.

- 49.** Zamagni A, Buwenge M, Ammendolia I, *et al.* Radiotherapy in elderly patients with breast cancer: a literature review of acute and late toxicity. *Translational Cancer Research [Internet]* 2020 [cited 2022 Apr 4];9(S1):S173-88. Available from: <https://tcr.amegroups.com/article/view/32185/pdf>
- 50.** Nair VJ, Caudrelier JM. Hypofractionated radiotherapy for elderly breast cancer patients: from early stages disease to local palliation for unresectable disease. *Translational Cancer Research* 2020;9(S1):S189-96.
- 51.** Fragkandrea I, Kouloulis V, Mavridis P, *et al.* Radiation induced pneumonitis following whole breast radiotherapy treatment in early breast cancer patients treated with breast conserving surgery: a single institution study. *Hippokratia* 2013;17(3):233-8.
- 52.** van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, *et al.* Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(11):1171-8.
- 53.** Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology [Internet]* 2013 [cited 2022 Apr 6];14(11):1086-94. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70386-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70386-3/fulltext)
- 54.** Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, *et al.* Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine [Internet]* 2010 [cited 2022 Apr 6];362(6):513-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147717/>
- 55.** Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology* 2021;32(10):1216-35.
- 56.** Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, *et al.* Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(28):3261-72.
- 57.** Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2020;395(10237):1613-26.
- 58.** Al-Rashdan A, Xu Y, Quan ML, *et al.* Higher-risk breast cancer in women aged 80 and older: Exploring the effect of treatment on survival. *The Breast* 2021;59:203-10.
- 59.** Sumodhee S, Levy J, Chamorey E, *et al.* Accelerated partial breast irradiation for elderly women with early breast cancer: A compromise between whole breast irradiation and omission of radiotherapy. *Brachytherapy* 2017;16(5):929-34.
- 60.** Popescu T, Karlsson U, Vinh-Hung V, *et al.* Challenges Facing Radiation Oncologists in The Management of Older Cancer Patients: Consensus of The International Geriatric Radiotherapy Group. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):371.
- 61.** Díaz Gavela AA, Vaquero Barrón B, del Cerro Peñalver E, Couñago F. Breast radiotherapy in elderly women: myths, controversies, and current techniques in the adjuvant setting. *Translational Cancer Research* 2020;9(S1):S37-55.
- 62.** Albert JM, Liu DD, Shen Y, *et al.* Nomogram to Predict the Benefit of Radiation for Older Patients With Breast Cancer Treated With Conservative Surgery. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(23):2837-43.
- 63.** Habrawi Z, Melkus MW, Khan S, *et al.* Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2021;221(1):127-33.
- 64.** van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, *et al.* Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2 -Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2021;7(7):978.
- 65.** Simmons RM, Ballman K v., Cox C, *et al.* A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Annals of Surgical Oncology* 2016;23(8):2438-45.
- 66.** Regen-Tuero HC, Ward RC, Sikov WM, Littrup PJ. Cryoablation and Immunotherapy for Breast Cancer: Overview and Rationale for Combined Therapy. *Radiology: Imaging Cancer* 2021;3(2):e200134.
- 67.** ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT04107636.
- 68.** Muss HB, Tu D, Ingle JN, *et al.* Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1956-64.
- 69.** Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the gustave-roussey institute and the princess margaret hospital. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 1985;11(10):1751-7.
- 70.** Padilha Marisa, Gonçalves Sara, Fardilha Carlos, Melo Gilberto, Miranda Cristina, Alves Paula. Hypofractionation in locally advanced breast cancer: "Flash" scheme. *Acta Médica Portuguesa* 2013;26:98-101.

- 71.** Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi J-M, *et al.* Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiotherapy and Oncology* 2006;79(2):156-61.
- 72.** Nair VJ, Caudrelier JM. Hypofractionated radiotherapy for elderly breast cancer patients: from early stages disease to local palliation for unresectable disease. *Translational Cancer Research* 2020;9(S1):S189-96.
- 73.** Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(5):484-93.
- 74.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors *versus* tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341-52.
- 75.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors *versus* tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022;23(3):382-92.
- 76.** Muss HB, Polley M-YC, Berry DA, *et al.* Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens *Versus* Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2338-48.
- 77.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
- 78.** Muss HB, Woolf S, Berry D, *et al.* Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293(9):1073-81.
- 79.** Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2750-6.
- 80.** Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, *et al.* Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177-83.
- 81.** Perrone F, Nuzzo F, di Rella F, *et al.* Weekly docetaxel *versus* CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):675-82.
- 82.** Liu X, Zheng D, Wu Y, *et al.* Treatment patterns and outcomes in older women with early breast cancer: a population-based cohort study in China. *BMC Cancer* 2021;21(1):226.
- 83.** Reeder-Hayes KE, Meyer AM, Hinton SP, Meng K, Carey LA, Dusetzina SB. Comparative Toxicity and Effectiveness of Trastuzumab-Based Chemotherapy Regimens in Older Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(29):3298-305.
- 84.** Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, Lii H, Winer EP, Freedman RA. Duration and Toxicity of Adjuvant Trastuzumab in Older Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(9):927-34.
- 85.** Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, *et al.* Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist* 2014;19(10):1076-83.
- 86.** Tolane SM, Guo H, Pernas S, *et al.* Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1868-75.
- 87.** Gligorov J, Pivot X, Ataseven B, *et al.* Safety and efficacy of adjuvant subcutaneous trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Final results of the SafeHER study. *Breast* 2022;
- 88.** Jung KH, Ataseven B, Verrill M, *et al.* Adjuvant Subcutaneous Trastuzumab for HER2-Positive Early Breast Cancer: Subgroup Analyses of Safety and Active Medical Conditions by Body Weight in the SafeHer Phase III Study. *Oncologist* 2018;23(10):1137-43.
- 89.** von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, *et al.* Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients - a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget* 2018;9(20):15168-79.
- 90.** Brain E, Caillet P, de Glas N, *et al.* HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2019;10(6):1003-13.
- 91.** Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, *et al.* Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(3):203-13.
- 92.** von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
- 93.** Eisen A, Somerfield MR, Accordini MK, *et al.* Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(7):787-800.

- 94.** Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):901-10.
- 95.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-61.
- 96.** Roknsharifi S, Wattamwar K, Fishman MDC, *et al.* Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand? *Radiographics* 41(4):945-66.
- 97.** Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, *et al.* The COMET (Comparison of Operative *versus* Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019;9(3):e026797.
- 98.** Lee SE, Kim GR, Han K, *et al.* US, Mammography, and Histopathologic Evaluation to Identify Low Nuclear Grade Ductal Carcinoma in Situ. *Radiology* 2022;303(2):276-84.
- 99.** Brabham C, Mukhtar R, Liang A, *et al.* Abstract PS1-03: Active surveillance for DCIS: Clinical outcomes at 5.6 years mean follow-up. In: Poster Session Abstracts. American Association for Cancer Research; 2021. p. PS1-03-PS1-03.
- 100.** Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, *et al.* Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol* 2018;19(3):323-36.
- 101.** Miles D, Baselga J, Amadori D, *et al.* Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1):89-99.
- 102.** Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
- 103.** Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, *et al.* First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2826-35.
- 104.** Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, *et al.* Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.
- 105.** Diéras V, Miles D, Verma S, *et al.* Trastuzumab emtansine *versus* capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732-42.
- 106.** Montemurro F, Ellis P, Anton A, *et al.* Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer* 2019;109:92-102.
- 107.** Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, *et al.* Trastuzumab Deruxtecan *versus* Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1143-54.
- 108.** Howie LJ, Singh H, Bloomquist E, *et al.* Outcomes of Older Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(36):3475-83.
- 109.** Rugo HS, Turner NC, Finn RS, *et al.* Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer* 2018;101:123-33.
- 110.** Pondé N, Wildiers H, Awada A, de Azambuja E, Deliens C, Lago LD. Targeted therapy for breast cancer in older patients. *J Geriatr Oncol* 2020;11(3):380-8.
- 111.** Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, *et al.* Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13(6):421-432.e8.
- 112.** Emens LA, Adams S, Barrios CH, *et al.* First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021;32(8):983-93.
- 113.** Winer EP, Lipatov O, Im S-A, *et al.* Pembrolizumab *versus* investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):499-511.
- 114.** Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, *et al.* Talazoparib *versus* chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11):1526-35.
- 115.** Robson ME, Tung N, Conte P, *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib *versus* chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2019;30(4):558-66.



# INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

## **COORDENADORA**

**Maria João Cardoso**, Fundação Champalimaud

## **SECRETÁRIO**

**João Abrantes**, Centro Hospitalar  
de Trás-Os-Montes e Alto Douro

## **Membros**

**Daniel Gomes Pinto**, Hospital Garcia de Orta

**Francisco Calisto**, Instituto Superior Técnico

**Inês Dutra**, Faculdade de Ciências da Universidade  
do Porto e CINTESIS

**Jaime Cardoso**, Faculdade de Engenharia  
da Universidade do Porto

**Miguel Abreu**, Instituto Português de Oncologia  
do Porto

**Pedro Gouveia**, Fundação Champalimaud

**Pedro Pereira Rodrigues**, Faculdade de Medicina  
da Universidade do Porto/CINTESIS/RISE

**Ricardo Correia**, Faculdade de Medicina  
da Universidade do Porto/CINTESIS

**Rita Canas Marques**, Fundação Champalimaud

**Sara Oliveira**, Instituto de Engenharia de Sistemas  
e Computadores, Tecnologia e Ciência

**Willian Schmitt**, Centro Hospitalar e Universitário  
do Porto



## 1. INTRODUÇÃO

A inteligência artificial (IA) já está a entrar na prática clínica nos Estados Unidos da América e na Europa (a *Food and Drug Administration* (FDA) tem aprovado vários sistemas de IA na área do cancro da mama<sup>1-4</sup> e na Europa existem inúmeros dispositivos com certificação CE-IVD<sup>5,6</sup>, perspetivando-se que se torne uma ferramenta de auxílio (não de substituição) dos profissionais de saúde, especialmente em tarefas previsíveis e reprodutíveis que consomem um elevado número de horas dos recursos humanos.

Nesse sentido, este grupo de Consenso - composto por uma equipa multidisciplinar de médicos e de investigadores em IA aplicada à Saúde - pretende dar a conhecer os conceitos básicos da IA, o seu potencial e limitações (nomeadamente nas áreas de rastreio, diagnóstico, prognóstico, previsão de resposta a tratamento, acompanhamento, suporte no cancro da mama), bem como divulgar os projetos de Investigação & Desenvolvimento (I&D) em Portugal e estimular a colaboração e a criação de infraestruturas nacionais que permitam o desenvolvimento de sistemas de IA precisos e robustos, validados com dados correspondentes à realidade das características demográficas nacionais.

O objetivo último é, num Consenso futuro, fornecer orientações e recomendações baseadas em evidência sobre a aplicação da IA na área da Senologia, mais especificamente, no cancro da mama.

## 2. DEFINIÇÕES E CONCEITOS FUNDAMENTAIS EM IA

### O QUE É A IA?

A IA dedica-se à criação de algoritmos capazes de desempenhar tarefas concretas e complexas, usando processos que mimetizam a inteligência humana.

Inicialmente, na década de 1960, os sistemas de IA eram simples e transparentes, mas lidavam mal com o ruído (dados não importantes, mas assumidos pelo computador como relevantes) e a informação incompleta, não tendo por isso vingado na área da Medicina. Mais tarde, surgiu o paradigma de *Machine Learning* (ML) que permitiu construir sistemas de IA mais robustos ao ruído e capazes de serem usados na Medicina, de uma maneira mais eficaz.

### O QUE É A MACHINE LEARNING (ML)?

A ML, uma das subcategorias de IA, dá ao computador a capacidade de aprender sem ser explicitamente programado. Neste caso, a IA deixa de tentar imitar o processo de decisão do especialista do domínio de aplicação e foca-se “apenas” em tentar imitar a sua decisão.

Existe uma diversidade de abordagens de ML que estão, atualmente, agrupadas em duas categorias: *Shallow Learning* (SL) e *Deep Learning* (DL) ou, em português, aprendizagem superficial e aprendizagem profunda, respetivamente. A DL é uma categoria de aprendizagem que necessita de um elevado número de dados e bastante complexa de definir. Já a SL baseia-se em processos menos complexos e permite rastrear o modo de aprendizagem do computador. A SL foi precursora da DL e, apesar da DL ter um grande protagonismo, algumas das abordagens de ML que integram a categoria de SL estão a evoluir e também têm potencial na Medicina (embora não sejam reconhecidas pelo público em geral, i.e., fora da comunidade científica). Perspetiva-se que o futuro se baseie no desenvolvimento de soluções híbridas, onde se aproveita o melhor de cada abordagem de ML.

### O QUE É A DEEP LEARNING (DL)?

A DL é caracterizada por se inspirar em redes neuronais do sistema nervoso humano, usando multicamadas (incluindo camadas profundas, daí o nome “deep”) de unidades de processamento simples (denominadas “nós”) que constituem as redes neuronais artificiais capazes de descobrir relacionamentos anteriormente desconhecidos e realizar tarefas complexas que podem ser modificadas à medida que o sistema de IA aprende novas características a partir dos dados fornecidos.

Uma das contribuições mais evidentes da DL é que, para além de serem aprendidos modelos de decisão, também são aprendidos modelos de representação dos dados. Ou seja, é aprendido um modelo que transforma os dados de entrada, por exemplo, uma imagem, numa representação abstrata de conceitos representativos dessa imagem. Esta abordagem permitiu melhor modular dados não estruturados, como, por exemplo, imagens médicas ou texto livre.

A evolução da DL só foi possível com os avanços no *hardware* (ex: Unidade de Processamento Gráfico-GPU; Unidade de processamento Tensor-TSU) e

software dos computadores e com o acesso a *datasets* (um *dataset* é uma coleção de dados organizados numa única tabela) cada vez maiores para treinar os modelos.

### QUAL A MATÉRIA-PRIMA NECESSÁRIA PARA DESENVOLVER MODELOS DE ML?

Os dados são a matéria-prima necessária para que um algoritmo de ML consiga construir um modelo que represente a realidade (relativamente a uma tarefa específica útil na tomada de decisão). Por essa razão, é fulcral a quantidade e a qualidade dos dados usados para treinar (dados de treino) e validar (dados de teste) um modelo de ML. Para se criar um modelo robusto, os dados devem ser heterogéneos e representativos da realidade.

No domínio da saúde, podemos dividir os dados em dois grupos:

› **Dados “imagiológicos”**, que consistem em dados de imagem gerados pela Radiologia e pela Anatomia Patológica após digitalização das lâminas (Patologia Digital), e em dados de fotografia e vídeo obtidos em avaliações dermatológicas ou em contexto clínico.

› **Dados não-imagiológicos**, que correspondem a dados provenientes do processo clínico de doentes (como relatórios clínicos, valores de testes laboratoriais e sinais de dispositivos médicos) e/ou da investigação biomédica (como expressão proteica em tecidos tumorais ou informação genética e/ou genómica); e aos dados demográficos e de gestão em saúde.

A nível dos dados não-imagiológicos, estes podem apresentar-se sob duas formas: dados estruturados *versus* dados não-estruturados. Por exemplo, num registo clínico eletrónico, a informação incluída nas *check-boxes* corresponde a dados estruturados (i.e. informação definida como uma variável, preenchida da mesma maneira por qualquer utilizador, como, por exemplo, a *check-box* específica para a idade), enquanto que a informação introduzida na forma de narrativa livre num campo de texto corresponde a dados não-estruturados (i.e. vai ser preciso ir à procura dentro desse campo de texto a informação relevante, como, por exemplo, a idade da pessoa).

É muito mais difícil um algoritmo de ML aprender a partir de dados não-estruturados do que a partir de dados estruturados, mas também não é exequível ter sistemas de informação em saúde exclusivamente organizados na forma de dados estruturados, visto que consumiria ainda mais tempo ao profissional de saúde o preenchimento de todas as *check-boxes*. Por esse motivo, há um compromisso entre alguma informação introduzida na forma de dados estruturados e outra na forma de dados não-estruturados.

Já os dados “imagiológicos” são dados não-estruturados. Contudo, existe também uma forma de ajudar um algoritmo de ML a criar um modelo mais robusto, que é através da realização de anotações nas imagens. As anotações (feitas por médicos especialistas) são “dados extra” associados à imagem que ajudam o algoritmo a reconhecer as regiões das lesões, tornando o modelo de ML mais capaz de desempenhar a tarefa pretendida. A figura 1 mostra um exemplo de uma imagem anotada por um radiologista.

FIGURA 1. EXEMPLO DE ANOTAÇÃO DE IMAGEM

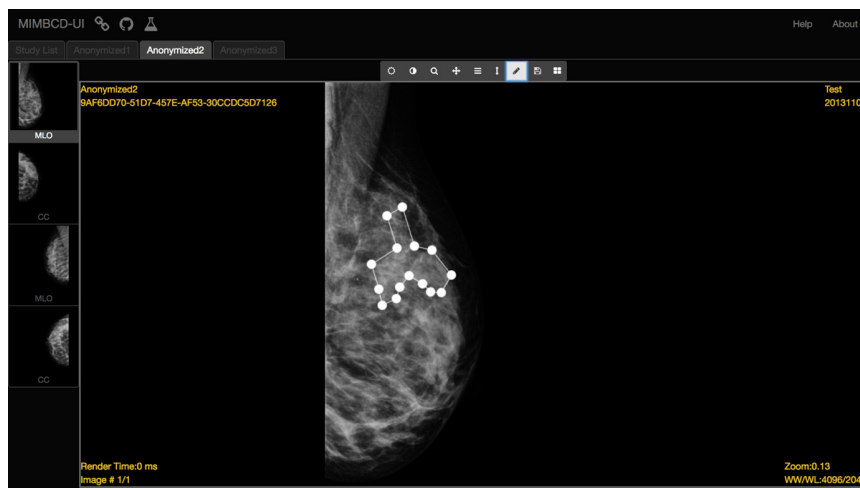


Imagem cedida  
por Francisco Calisto<sup>7</sup>

## COMO CONFIAR NO RESULTADO DE UM MODELO DE ML SE NÃO CONHEÇO O SEU "RACIOCÍNIO"?

Enquanto que os primeiros modelos de IA eram intuitivos, por imitarem o nosso pensar, os modelos profundos, com parâmetros aos milhões, tornaram-se opacos. A sua elevada complexidade e elevada abstração tornam a decisão automática de difícil interpretação para os humanos, sejam estes especialistas ou leigos em Medicina ou em IA. Este fenómeno é chamado de "caixa-negra" (em inglês "black-box"). A não interpretabilidade de tais modelos torna difícil examinar a confiabilidade, iden-

tificar possíveis defeitos e evitar que estes aconteçam novamente.

Para colmatar este problema, o desenvolvimento de métodos com o objetivo de explicar o raciocínio dos modelos de IA tornou-se o foco de muitos dos esforços da comunidade científica, destacando-se a criação do campo da eXplainable-AI (XAI). Muitos métodos XAI foram desenvolvidos para as mais variadas categorias de dados e algoritmos. As explicações da IA são de importância fundamental para a adoção do modelo, pois permitem que os médicos construam um modelo mental entre a IA e o humano, aumentando a confiança perante as sugestões clínicas.

FIGURA 2

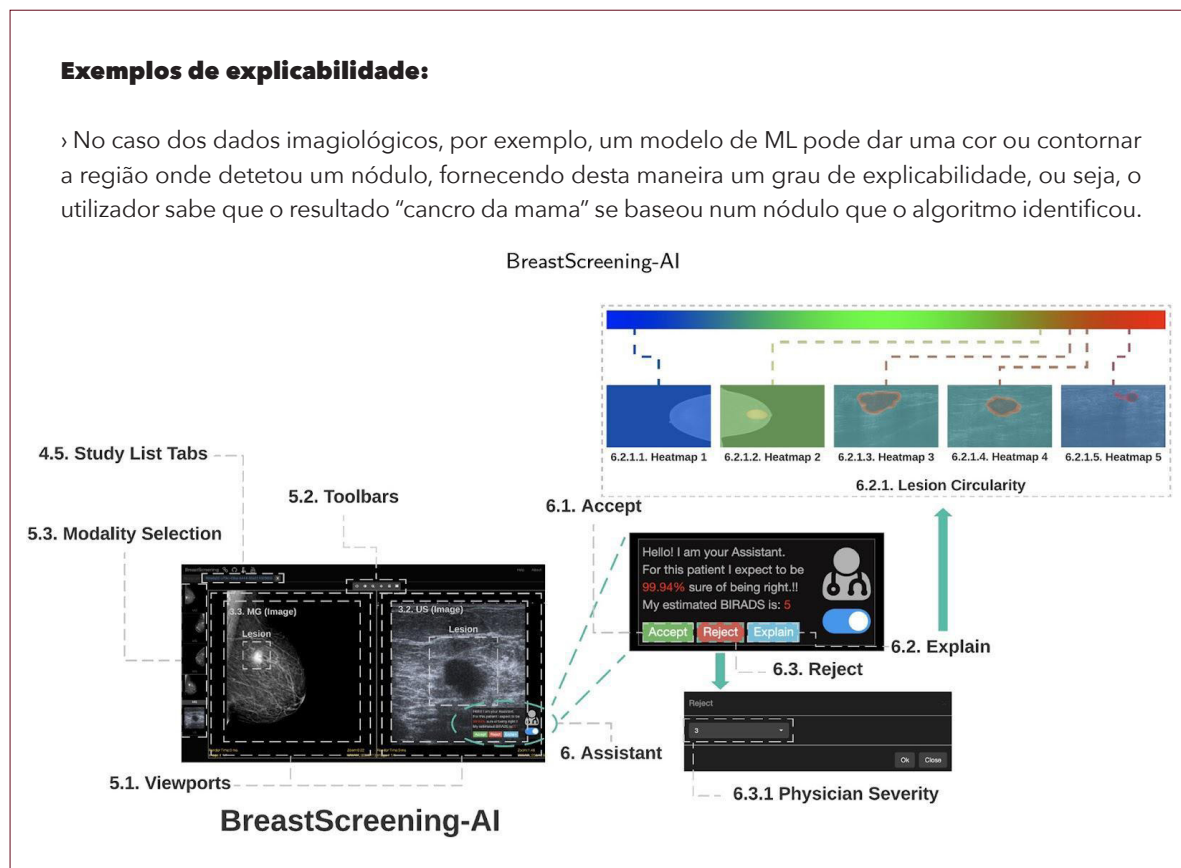


Imagem cedida por Francisco Calisto<sup>8</sup>

No entanto, independentemente da existência ou não de explicabilidade para um determinado modelo de ML, é sempre importante, quando se pensa adquirir um *software* de IA para a prática clínica, validar se o *software* do modelo de ML é compatível com os sistemas informáticos da instituição e supervisionar o mesmo relativamente aos dados obtidos pela instituição.

## ENQUANTO MÉDICO, COMO POSSO PARTICIPAR NUM PROJETO DE I&D DE IA APLICADA AO CANCRO DA MAMA EM PORTUGAL?

O projeto BreastCare<sup>9</sup>, apoiado pela SPS desde 2017, é um registo clínico eletrónico que tem como

objetivo ser usado a nível nacional para promover a normalização da recolha de dados não-imagiológicos estruturados entre as diferentes Unidades de Mama nacionais e ajudar a criar uma base de dados em quantidade e qualidade suficientes para permitir a criação de algoritmos de ML capazes de gerar modelos de apoio à decisão clínica, com base nos dados nacionais de vida real. Uma forma de participar é dar a conhecer à sua instituição este registo clínico eletrónico (BreastCare) e sugerir a sua adoção. Para saber mais informações pode visitar o site: <https://spsenologia.pt/breast-sps>.

Adicionalmente, existem projetos de I&D com dados “imagiológicos”, que precisam da ajuda dos médicos especialistas para fazerem as anotações das imagens (exemplo: anatomo-patologistas para fazerem anotações na Patologia Digital). A anotação é uma tarefa que sai fora do protocolo clínico (implica um trabalho extra), mas têm sido desenvolvidas metodologias que reduzem o consumo de tempo dos recursos humanos. Por exemplo, têm surgido estratégias que permitem usar dados “imagiológicos” menos anotados (exemplos: aprendizagem semi-supervisionada ou fracamente-supervisionada, auto-supervisionada); estratégias que permitem reutilizar o conhecimento de outras tarefas e modelos (exemplos: *transfer learning*, *zero-one-shot learning* e *curriculum learning*) e estratégias de multiplicação de dados “imagiológicos” através da criação de dados sintéticos a partir de imagens reais (exemplo: *Generative adversarial networks* - GAN).

Pode encontrar no site da SPS (<https://www.spsenologia.pt/grupos-de-trabalho/inteligencia-artificial>) o repositório de projetos de I&D nacionais na área do cancro da mama. Se conhecer algum projeto que ainda não esteja aqui identificado, contacte [spsenologia@spsenologia.pt](mailto:spsenologia@spsenologia.pt) para atualizar a base de dados.

### 3. INVESTIGAÇÃO E APLICAÇÃO DE IA NA ÁREA DA SENOLOGIA

A aplicação da IA na Senologia abrange várias especialidades médicas - Radiologia; Anatomia Patológica; Cirurgia; Oncologia - que geram diariamente um elevado volume de dados (“imagiológicos” e/ou não-imagiológicos).

Os dados “imagiológicos” e não-imagiológicos podem ser analisados separadamente, em abordagens específicas para cada modalidade, ou em conjunto, combinando, por exemplo, imagem e da-

dos genómicos ou outros dados clínicos<sup>10</sup>. De facto, com esta variedade de dados, o uso de IA torna-se particularmente interessante em Oncologia, sobretudo no desenvolvimento de sistemas de apoio à decisão (em inglês: *Clinical Decision Support Systems* - CDSS) em várias etapas do processo clínico, tais como: deteção e caracterização de lesões, prognóstico, planeamento e avaliação do tratamento, previsão da resposta à terapêutica e da probabilidade de recorrência<sup>11,12</sup>. Adicionalmente, a ML pode também vir a identificar novos biomarcadores que resultam da combinação da complexa natureza do tumor e da diversidade de fatores específicos do doente, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados.

Neste capítulo vamos apresentar exemplos de aplicação de IA, em uso clínico ou em I&D, na área do cancro da mama e por especialidade médica.

#### 3.1 Dados “Imagiológicos”

Uma das áreas de investigação mais relevantes no cancro da mama é a utilização da análise de imagens (dados “imagiológicos”) em várias aplicações clínicas, incluindo a Radiologia, a Patologia Digital (dentro da Anatomia Patológica), o planeamento cirúrgico e a avaliação de resultados. A crescente disponibilidade de imagens, com metadados associados e anotações detalhadas, tem permitido o desenvolvimento de soluções de IA que poderão tornar-se parte da prática clínica num futuro próximo<sup>13</sup>.

##### 3.1.1 Radiologia

A Radiologia deteta, monitoriza e avalia a resposta dos doentes aos tratamentos para o cancro da mama, com base na interpretação de exames imagiológicos. Os programas de rastreio e o aumento da acessibilidade a cuidados de saúde têm trazido benefício no que respeita a atitudes terapêuticas e taxas de sobrevivência<sup>14</sup>, mas também têm promovido, juntamente com o incremento da incidência oncológica mamária, o aumento do volume de trabalho dos radiologistas dedicados à Senologia<sup>15,16</sup>.

A sua digitalização tornou-a como a especialidade médica com mais aplicações de IA em uso ou em I&D, tendo surgido o receio do radiologista vir a ser brevemente substituído pela máquina. Contudo, estudos demonstram que, em vez de substituir, a IA tem o potencial de servir como ferramenta de apoio e de reduzir o volume de trabalho do radiologista<sup>17</sup>.

### Aplicações de IA em uso clínico

› **Otimização de dose de radiação:** utilização de ferramentas de *software* que permitem a correção de fenómenos de dispersão sem o uso de grelhas anti-difusoras no mamógrafo<sup>18</sup>; otimização dos algoritmos de reconstrução bidimensional de imagens volumétricas obtidas por tomossíntese, superando a necessidade da obtenção de incidências mamográficas 2D complementares, com o acréscimo de dose de radiação que estas acarretam<sup>19</sup>.

› **Avaliação automática do padrão de densidade mamária:** fator associado a aumento do risco oncológico e caracterizado pela importante variabilidade inter e intra-observador. Aplicações comerciais baseadas em técnicas de DL encontram-se em uso clínico, sendo um exemplo a utilização de uma destas ferramentas para a estratificação de mulheres com padrão extremamente denso que se-

jam candidatas para o estudo multicêntrico de rastreio mamário com Ressonância Magnética (DENSE Trial)<sup>20,21</sup>.

› **Qualidade da aquisição de imagem e posicionamento de doentes:** parâmetro fulcral na redução de dose de radiação, com ferramentas de deteção automática de posicionamento, determinação da compressão a utilizar na aquisição mamográfica e parâmetros de exposição durante a irradiação mamária<sup>22,23</sup>.

› **Rastreio e avaliação de estudos mamográficos:** diferentes formas de uso destas ferramentas têm sido avaliadas e utilizadas, nomeadamente como sistema de apoio à decisão do radiologista, como sistema de triagem de casos negativos ou ainda como eventual sistema único, substituindo a segunda leitura por parte de um radiologista. A tabela 1 apresenta alguns exemplos deste tipo de aplicações, desenvolvidas para fins comerciais e com certificação europeia.

TABELA 1. EXEMPLOS DE SOFTWARE DE IA PARA AVALIAÇÃO DE ESTUDOS MAMOGRÁFICOS, COM CERTIFICAÇÃO EUROPEIA

- › <https://www.lunit.io/en/products/insight-mmg>
- › <https://www.kheironmed.com/mammography>
- › <https://screenpoint-medical.com/transpara-findings>

### Aplicações de IA em I&D

› **Avaliação do risco oncológico,** com modelos de risco baseados em DL treinados em avaliações mamográficas apresentando melhores resultados em relação à avaliação do padrão de densidade mamária<sup>24,25</sup>.

› **Previsão de resposta à terapêutica,** na avaliação de neoadjuvância em estudos de Ressonância Magnética pré-tratamento<sup>26</sup> e em fases precoces do tratamento<sup>27</sup> ou em avaliações por ecografia<sup>28</sup>.

#### 3.1.2 Anatomia Patológica

A Anatomia Patológica é a especialidade médica responsável pela análise de tecidos e células humanas. No contexto do cancro da mama, é responsável pelo diagnóstico inicial. E ainda responsável nas peças cirúrgicas pela determinação de fatores prognósticos, avaliando entre outros o estadiamento e totalidade da excisão. Deste modo, a Anatomia Patológica assume um papel primordial no tratamento e segui-

mento destes doentes, permitindo uma abordagem adequada e personalizada à patologia de base.

A Anatomia Patológica tem-se mantido, em larga medida, uma disciplina “analógica”, em que o diagnóstico é feito com recurso a lâminas de vidro e a um microscópio ótico. Este facto relaciona-se com vários desafios técnicos inerentes à disciplina, e que apenas recentemente começaram a ser ultrapassados com a disseminação da patologia digital.

Apesar de ainda não existir um sensor capaz de criar uma imagem digital a partir de tecido não fixado e não embebido em parafina, já existem digitalizadores com capacidade de digitalizar uma lâmina de microscopia em menos de dois minutos e sistemas com capacidade de armazenar grandes quantidades de dados. As lâminas digitais que resultam deste processo são denominadas de “whole-slide images” (WSI). A WSI possibilita a visualização a muito baixas ampliações, ampliação contínua, anotações rápidas e objetivas e partilha de casos, intra e interinstitucio-

nalmente. O recurso a WSIs é mais rápido e ergonómico, resultando em melhorias na produtividade dos patologistas que o usam, mesmo sem recurso a algoritmos de IA.

Estes algoritmos de IA são, no entanto, a grande promessa da Patologia Digital. As WSI, podem ser submetidas a análise por estes algoritmos de inteligência artificial, com uma miríade de possíveis aplicações, algumas das quais já na prática clínica e outras alvo de intensa investigação. É expectável que com a adopção destes algoritmos venha a ter um grande impacto na forma como os casos de patologia mamária oncológica são abordados, com benefício para os doentes<sup>29-34</sup>.

A correta aplicação de um “workflow” de patologia digital pode resultar numa poupança de custos significativos, tornando este tipo de projetos atrativos a médio prazo<sup>33,35-37</sup>. Apesar disto, o investimento inicial pode ser elevado, derivado principalmente do custo do digitalizador que pode chegar às centenas

de milhares de euros, dependendo da capacidade, e devido à necessidade de infraestrutura acompanhante, nomeadamente de armazenamento, pode levar a que o investimento inicial necessário ultrapasse o milhão de euros. Felizmente, os fornecedores estão cada vez mais cientes destes problemas e cada vez mais disponíveis para trabalhar com os diferentes laboratórios no sentido de desenvolver estratégias de investimento que permitam custos iniciais mais baixos, com benefício para todos os intervenientes. Na Tabela X (em anexo para consulta) podem encontrar um resumo dos digitalizadores dos vendedores melhor estabelecidos em Portugal, com as respetivas características.

Ao longo dos últimos anos, grandes centros construíram *datasets* públicos de lâminas de mama<sup>38-43</sup>, isto é, um conjunto de imagens digitais da Anatomia Patológica, cujos dados foram usados em investigação e para fins comerciais, existindo já aplicações de IA em cancro da mama certificadas para uso em diagnóstico *in vitro* na Europa (tabela 2).

TABELA 2. EXEMPLOS DE SOFTWARE DE IA EM PATOLOGIA COM CERTIFICAÇÃO EUROPEIA CE-IVD

MARCA	SITE	MARCADORES
Visiopharm	<a href="https://visiopharm.com/">https://visiopharm.com/</a>	RE, RP, HER2 e Ki67
Paige	<a href="https://paige.ai/">https://paige.ai/</a>	Detecção e marcação automática de tumores invasivos; detecção de metástases em gânglios linfáticos
Mindpeak	<a href="https://www.mindpeak.ai/">https://www.mindpeak.ai/</a>	RE, RP, HER2 e Ki67
Aiforia	<a href="https://www.aiforia.com/">https://www.aiforia.com/</a>	RE, RP e Ki67
Roche	<a href="https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/digital-pathology-image-analysis-algorithms.html">https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/digital-pathology-image-analysis-algorithms.html</a>	HER2 (IHQ e ISH)

A Tabela 2 demonstra um problema importante que os utilizadores devem ter presente na escolha de um digitalizador. Diferentes fabricantes utilizam diferentes formatos de imagem, proprietários, com compatibilidade limitada com outros aparelhos e *softwares*. Felizmente um número crescente de fabricantes suporta compatibilidade com o formato DICOM, que é estandardizado e aberto, o que poderá mitigar este problema<sup>44</sup>.

As aplicações de IA em patologia digital do cancro da mama, incluindo tanto as aplicações para diag-

nóstico<sup>45,46</sup> como para prognóstico<sup>47,48</sup>, têm o potencial de não só complementar o trabalho de rotina dos patologistas, como também melhorar a exatidão dos diagnósticos.

#### Aplicações de IA em I&D

- › Identificação de DCIS ou carcinoma invasivo;
- › Classificação de lesões em histologia (normal/benigno/in situ/maligno) e citologia
- › Quantificação objetiva de parâmetros difíceis de



avaliar ou morosos, nomeadamente no que respeita à contagem de número de mitoses e na avaliação de TILs (*T-infiltrating Lymphocytes*)<sup>49,50</sup>

- › Detecção de metástases ganglionares<sup>51,52</sup>
- › “Virtual staining” (a partir da HE, um modelo de ML consegue estimar a expressão de estrogénios ou de Ki67)<sup>53</sup>
- › Aspectos relacionados com o fluxo de trabalho: melhoria global do fluxo de trabalho; controlo de qualidade; diminuição do “erro”.

### 3.1.3 Cirurgia

A Cirurgia tem um papel potencialmente curativo no tratamento do cancro da mama. Na cirurgia da mama, a aplicação da IA não tem sido tanto a nível da robótica, mas antes a nível da planificação da intervenção cirúrgica. Por exemplo, a capacidade de utilização dos dados da Radiologia e a fusão dessas imagens anotadas com as imagens do corpo do doente pode ser um precioso auxílio. Para além disso, a capacidade de prever resultados estéticos de cirurgia da mama é também outra área em que a IA pode ser de grande utilidade.

Mais recentemente, a introdução de técnicas de Realidade Aumentada, que permite sobrepor elementos virtuais, pode vir a ser um avanço notável para a cirurgia da mama. Com efeito, a IA melhora as capacidades da Realidade Aumentada (realidade aumentada é a integração de elementos ou informações virtuais a visualizações do mundo real através de uma câmara e com o uso de sensores de movimento; o uso mais popular de realidade aumentada é o jogo Pokémon GO), aprendendo com o desempenho nestes ambientes e tornando-os muito mais imersos e intuitivos para os utilizadores finais como acontece por exemplo no tópico da localização de lesões infra-clínicas da mama.

### 3.1.4 Recomendações gerais para a prática clínica

- › Validação interna de algoritmos (mesmo com certificação CE);
- › Uso supervisionado: validação total; validação por amostragem/positivos, mesmo que em soluções integradas;
- › Priorizar baixa taxa de falsos negativos;
- › Referir sempre no relatório o algoritmo utilizado e a sua sensibilidade e especificidade.

### Aplicações de IA em I&D

› **Modelos digitais 3D de cancro da mama:** utilização de dados de imagem da Radiologia e fusão dessas imagens anotadas com as imagens do corpo do doente<sup>54</sup>

› **Realização de cirurgias de precisão guiadas pela imagem:** Por exemplo, o projeto AVA<sup>55</sup> (*Automated Vascular Analysis*) tem como objetivo criar um modelo de IA capaz de detetar automaticamente as perfurantes da artéria epigástrica inferior para reconstrução mamária (sem recurso a reconstrução de imagens e descrições das mesmas pelo técnico e radiologista) e usar a realidade aumentada para projeção dos vasos no abdómen da doente no bloco operatório.

› **Previsão de resultados estéticos de cirurgia:** Por exemplo, o projeto CINDERELLA, estudo prospetivo e randomizado (EU Call: HORIZON-HLTH-2021-DISEASE-04 ID 101057389; Gov NCT05196269), tem como objetivo comparar as expectativas e o resultado estético, usando um método convencional de avaliação clínica *versus* método que recorre a uma plataforma de dados médicos em doentes com cancro da mama propostos para tratamento locorregional. Este projeto vai usar um grande repositório de imagens de doentes previamente tratadas com todas as técnicas atualmente usadas em cirurgia da mama para tentar mostrar como irão ficar as doentes propostas para tratamento, em termos estéticos, no fim da cirurgia. Para isso, com recurso à IA, será procurada a foto mais parecida na base de dados. Tudo isto será feito através de uma *cloud based healthcare platform* denominada CANKADO. Espera-se que as doentes que utilizem o sistema obtenham uma concordância muito melhor entre as expectativas antes e depois da cirurgia, do que as que utilizam a abordagem padrão.

### 3.1 Dados não-imagiológicos

Os médicos oncologistas introduzem diariamente uma enorme quantidade de dados não-imagiológicos nos registos clínicos eletrónicos que podem ser usados para o desenvolvimento de modelos de IA capazes de determinar o prognóstico vital, prever a resposta ao tratamento entre outras funções (com base nesses dados do mundo real). Adicionalmente, outros dados não-imagiológicos (exemplo: dados de sequenciação de ADN) também podem ser cruzados com os dados registados pelos médicos oncologistas para se desenvolver modelos de prognóstico e predição mais robustos e permitir o desenvolvimento de uma medicina personalizada de maior precisão.

## 4. CRIAÇÃO DE INFRAESTRUTURAS, RECOLHA DE DADOS E VARIÁVEIS, AVALIAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DE SOLUÇÕES DE IA NA PRÁTICA CLÍNICA

O grupo de Consenso da IA recomenda a criação de uma infraestrutura nacional (tabela 3) que recolla e agrupe os dados (“imagiológicos” e não-imagiológicos) das Unidades Clínicas de tratamento em Cancro da Mama em Portugal, de modo a que possam ser usados na I&D em IA aplicada ao cancro da mama.

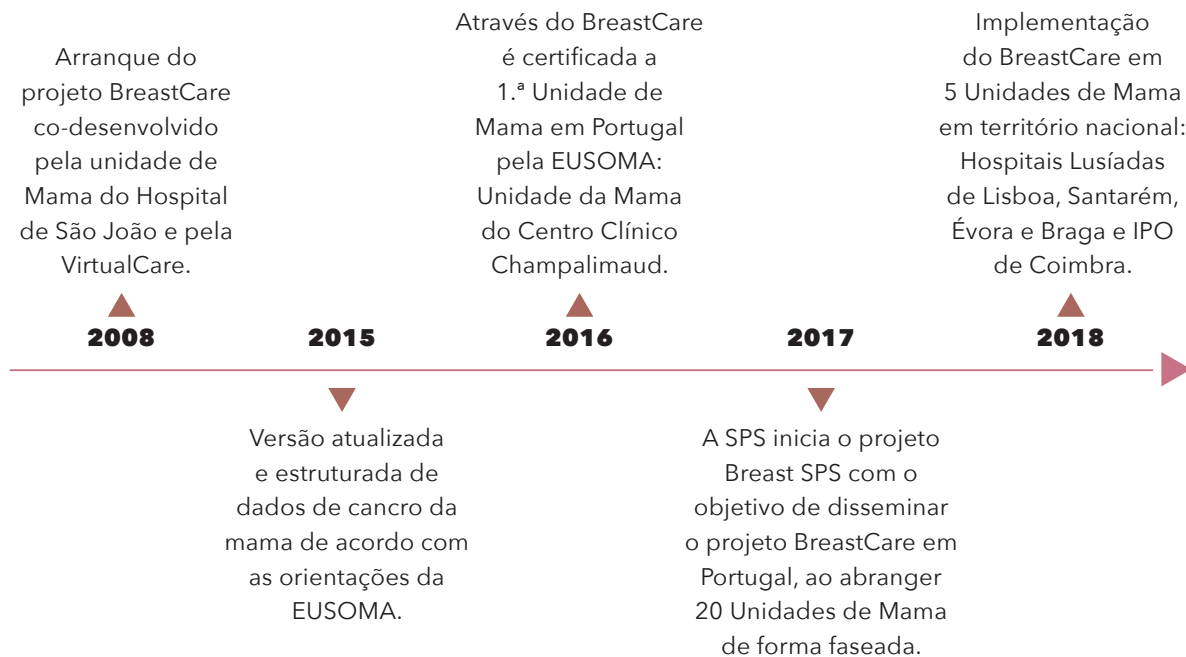
TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DA INFRAESTRUTURA NACIONAL

- › Estar baseada em plataforma cloud, de acordo com o regulamento de proteção de dados para armazenar dados de doentes com cancro da mama;
- › Integrar dados multimodais;
- › Anonimizar os dados;
- › Definir a ontologia aplicada a dados “imagiológicos” e a dados não-imagiológicos, isto é, estandardizar os termos e conceitos aplicados;
- › Estruturar os dados não-imagiológicos com base na lista de variáveis publicadas pela EUSOMA (inclui dados estruturados de relatórios de Radiologia), acrescentando duas categorias de dados não-imagiológicos ainda não incorporados nas variáveis aplicadas pela EUSOMA: dados biológicos (exemplos: resultados de análises laboratoriais e perfis de sequenciação de ADN) e resultados reportados pelo doente (*Patient Reported Outcomes*). Terminologias *standard* são também recomendadas como a classificação SNOMED CT, ICD- e LOINC (*Logical Observation Identifiers Names and Codes*);
- › Indexar e armazenar os dados “imagiológicos” (exemplos: imagens de Patologia Digital, RM, tomografia axial computadorizada, mamografia, ecografia mamária, fotos, vídeos e registo da superfície dos doentes. Metadados relevantes serão anexados a cada modalidade de imagem (tal como extraído dos relatórios/processo clínico eletrónico)

A infraestrutura nacional a criar deverá ser incremental e aproveitar projetos pré-existent em Portugal, com destaque para o BreastCare, apoiado pela SPS (Breast SPS) (figura 3). Este projeto (BreastCare) apenas contempla dados não-imagiológicos, pelo que se recomenda a criação de um repositório nacional de investigação de dados “imagiológicos”,

com capacidade de anotação e integração de resultados de algoritmos de IA e de identificar automaticamente as imagens médicas no momento em que os centros clínicos de referência as transferem para o repositório.

FIGURA 3. INÍCIO E EVOLUÇÃO DO PROJECTO BREASTCARE



O repositório nacional de investigação de dados “imagiológicos” deverá ser um sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*; em português: Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens) capaz de suportar protocolos de visualização específicos e ferramentas de anotação e deverá permitir categorizar os casos de estudo e *datasets* de treino de novos algoritmos, com a possibilidade de inclusão de relatório e exportação das anotações.

As interfaces e API (*Application Programming interfaces*) programáticas de IA deverão ser adaptadas para aceder aos resultados de segmentação de imagem (armazenadas no repositório nacional de investigação de dados “imagiológicos”) provenientes de vários fabricantes ou algoritmos de código aberto que facilitem o processo de pesquisa e classificação do diagnóstico.

Por questões de sustentabilidade e facilidade de acesso a este repositório pelos diferentes grupos de investigação, e por forma a diminuir custos de manutenção associados, recomenda-se que o sistema esteja disponível *online*, sob a forma de livreria de ficheiros DICOM *web* (nova versão do protocolo DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine* - que especifica um serviço baseado na *web* para acesso e apresentação de objetos DICOM (imagens e relatórios médicos).

## 5. DISCUSSÃO CRÍTICA/LIMITAÇÕES

Atualmente são já vários os exemplos promissores da utilização da IA em cuidados de saúde, nomeadamente na área da Senologia, usufruindo de grandes bases de dados disponíveis (“*big data*”) associado a uma melhoria do poder computacional e da flexibilidade e da capacidade de generalização das técnicas de ML, comparativamente aos métodos bioestatísticos tradicionais, podendo ser úteis no diagnóstico e classificação da doença, estratificação de risco e definição do prognóstico<sup>56,57</sup>. Ainda assim, a promessa da aprendizagem automática e da contínua evolução dos algoritmos de ML deverá ser confrontada com os desafios que as aplicações destas ferramentas ainda apresentam na prática clínica diária. De uma forma global, as principais limitações da sua aplicabilidade, de forma generalizada, continuam a prender-se com três questões essenciais<sup>57</sup>:

**1. Questões de ordem técnica**, que incluem o reconhecimento das suas limitações e da forma como deverão ser interpretados os seus resultados. Toda a atuação da IA baseia-se na análise de dados. Convencionalmente, as bases de dados dos Sistemas de Saúde são complexas, com grande quantidade de informação, não raras vezes não estruturada e extremamente heterogénea, mesmo na sua qua-

lidade. Para ser útil, toda esta informação deverá ser, primariamente, processada e normalizada para servir de base ao treino dos métodos de ML. Estes passos são de extrema importância uma vez que a precisão do modelo está totalmente dependente da capacidade de os dados traduzirem a realidade clínica. Como em outros cenários, para que os algoritmos sejam realmente efetivos, o problema clínico subjacente deverá ser o *driver* e o ponto de referência para as aplicações de ML. Só selecionando o problema clínico como *focal point* é que estas técnicas serão úteis nas decisões clínicas, tendo a capacidade de considerar várias fontes de informação em simultâneo podendo, inclusivamente, ser customizadas para indicações específicas da doença<sup>58-60</sup>. Assim, questões relacionadas com o pré-processamento dos dados, treino dos modelos e refinamento dos sistemas relativamente aos problemas clínicos, mantêm-se como desafios da IA<sup>57</sup>.

**2. Questões de ordem ética, regulamentar e legal**, que deverão assegurar a segurança da sua utilização. São várias as normas internacionais que descrevem a forma como, eticamente, estas técnicas podem ser incorporadas na prática clínica como o caso do *"Singapore's Model Artificial Intelligence Governance Framework"*<sup>61</sup>, sendo o cenário mais consensualmente aceite o que descreve a utilização da IA como uma ferramenta que aumenta a capacidade humana em vez de a substituir<sup>62,63</sup>. A IA pode desempenhar funções mais rotineiras e/ou estandardizadas para as quais apresenta uma elevada performance e consistência, reservando mais tempo para os clínicos para questões de ordem complexa que exijam um julgamento clínico e para as relações humanas com os seus doentes que assentam na empatia e compaixão<sup>58,64,65</sup>. Deverá inclusivamente evitar-se o descrito como *dependence lock-in* em que a dependência progressiva em redes dirigidas por máquinas limita a capacidade de pensamento humano de forma autónoma<sup>66</sup>. Na sua utilização diária, médicos e doentes deverão compreender de que forma os modelos de ML conseguem prever um determinado cenário clínico<sup>67</sup>, sendo, fundamental que os doentes o reconheçam também como uma mais-valia para o seu caso específico<sup>57</sup>. Esta necessidade de perceber como os modelos funcionam, descrita habitualmente como o *black box problem* da IA, já referido previamente, relaciona-se não só com problemas associados à transparência como também com possíveis vieses associados aos algoritmos e aos dados utilizados para o seu treino<sup>68</sup>. Neste sentido vários países es-

tão já a incluir, na educação médica, formação em análise de dados que são a base destes modelos estando também consagrado o direito de o doente compreender a ferramenta de ML que está a ser utilizada no seu caso<sup>69</sup>. Outros problemas relacionados com privacidade dos dados, segurança e controlo exigirão um sistema de anonimização robusto e a implementação de medidas de segurança para prevenir violações dos dados<sup>57</sup>. Neste ponto deverá ser criada legislação específica em cada país, para além da já existente e que regula a investigação biomédica.

**3. Questões de ordem organizacional/governamental** através da criação de plataformas que permitam a utilização equitativa dos dados. Para se aumentar a efetividade das ferramentas de ML, estas deviam ser integradas idealmente numa plataforma única. Esta estratégia permitiria o controlo centralizado de determinadas funções essenciais como o pré-processamento dos dados, de requisitos regulamentares e de governação e a interação operacional com os sistemas de saúde eletrónicos já existentes<sup>57</sup>. A constituição de redes multi-institucionais de bases de dados, por organismos governamentais de âmbito nacional, seria também um facilitador para a criação de modelos mais robustos para teste e validação em âmbito clínico<sup>56</sup>.

Expectavelmente, a IA poderá vir a ter um importante papel, a curto prazo, em várias áreas que sejam dependentes da tecnologia e da imagem. Não será de prever que o conhecimento e experiência médicas sejam completamente substituídos pelas aplicações baseadas em IA, que deverão representar um suporte efetivo na prática clínica, gerando valor em saúde<sup>56,70</sup>. Para a sua generalização na prática clínica, será necessário resolver obstáculos importantes, incluindo assegurar que estas estratégias realmente funcionam (validando a sua *performance*), ajudar o médico e doente a compreender o seu funcionamento (gerando confiança), criando-se condições para as integrar na rotina diária<sup>56</sup>.

## 6. CONCLUSÃO

O presente documento representa uma abordagem inicial e multidisciplinar no âmbito da inteligência artificial aplicada à área da Senologia, tema vasto e em constante evolução.

Focou-se na explicação de conceitos básicos, áreas de aplicação e respetivos exemplos práticos, utilizando na medida do possível uma linguagem transver-

sal às diferentes áreas de conhecimento que atuam neste setor, com o propósito de cativar o interesse dos elementos da comunidade científica e clínica na área da Senologia, bem como criar as bases necessárias para fomentar a discussão sobre a investigação e aplicação destas ferramentas na prática clínica.

Trata-se, portanto, do primeiro passo neste domínio, possibilitando em documentos futuros e de acordo com a evolução da evidência científica, o desenvolvimento de orientações e recomendações sobre a aplicação da IA na área da Senologia, mais especificamente, no cancro da mama.

## REFERÊNCIAS

- 1.** FDA clears Zebra Medical's breast cancer AI for spotting suspicious mammography lesions. <https://www.fiercebiotech.com/medtech/fda-clears-zebra-medical-s-breast-cancer-ai-for-spotting-suspicious-mammography-lesions>.
- 2.** FDA-Cleared Artificial Intelligence Breast Cancer Diagnosis System Launched by Paragon Biosciences. [https://www.mpo-mag.com/contents/view\\_breaking-news/2019-09-12/fda-cleared-artificial-intelligence-breast-cancer-diagnosis-system-launched-by-paragon-biosciences/](https://www.mpo-mag.com/contents/view_breaking-news/2019-09-12/fda-cleared-artificial-intelligence-breast-cancer-diagnosis-system-launched-by-paragon-biosciences/).
- 3.** Therapixel receives FDA clearance for use of its AI-based breast cancer screening software MammoScreen® on Digital Breast Tomosynthesis. <https://www.prnewswire.com/news-releases/therapixel-receives-fda-clearance-for-use-of-its-ai-based-breast-cancer-screening-software-mamoscreen-on-digital-breast-tomosynthesis-301432555.html>.
- 4.** Lunit's AI Software for Breast Cancer Detection, Lunit INSIGHT MMG, Wins FDA Clearance. <https://www.itnonline.com/content/lunits-ai-software-breast-cancer-detection-lunit-insight-mmg-wins-fda-clearance>.
- 5.** Muehlematter UJ, Daniore P, Vokinger KN. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): a comparative analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3(3):e195-203.
- 10.** García-Rojo M, de Mena D, Muriel-Cueto P, Atienza-Cuevas L, Domínguez-Gómez M, Bueno G. New European Union Regulations Related to Whole Slide Image Scanners and Image Analysis Software. *J Pathol Inform* 2019;10:2.
- 11.** Calisto FM, Nunes N, Nascimento JC. mIn: Proceedings of the International Conference on Advanced Visual Interfaces. New York, NY, USA: ACM; 2020. p. 1-5.
- 12.** Calisto FM, Santiago C, Nunes N, Nascimento JC. BreastScreening-AI: Evaluating medical intelligent agents for human-AI interactions. *Artif Intell Med* 2022;127:102285.
- 13.** VC Breast. <https://virtualcare.pt/portfolio/vc-breastcare/>.
- 14.** Holzinger A, Haibe-Kains B, Jurisica I. Why imaging data alone is not enough: AI-based integration of imaging, omics, and clinical data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(13):2722-30.
- 15.** Chan H-P, Samala RK, Hadjiiski LM. CAD and AI for breast cancer—recent development and challenges. *Br J Radiol* 2020;93(1108):20190580.
- 16.** Tran WT, Jerzak K, Lu F-I, *et al.* Personalized Breast Cancer Treatments Using Artificial Intelligence in Radiomics and Pathomics. *J Med Imaging Radiat Sci* 2019;50(4):S32-41.
- 17.** Cardoso MJ, Houssami N, Pozzi G, Séroussi B. Artificial intelligence (AI) in breast cancer care - Leveraging multidisciplinary skills to improve care. *The Breast* 2021;56:110-3.
- 18.** Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ* 2015;h4901.
- 19.** Wing P, Langelier MH. Workforce Shortages in Breast Imaging: Impact on Mammography Utilization. *American Journal of Roentgenology* 2009;192(2):370-8.
- 20.** Parikh JR, Sun J, Mainiero MB. Prevalence of Burnout in Breast Imaging Radiologists. *J Breast Imaging* 2020;2(2):112-8.
- 21.** Freeman K, Geppert J, Stinton C, *et al.* Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ* 2021;n1872.
- 22.** Monserrat T, Prieto E, Barbés B, Pina L, Elizalde A, Fernández B. Impact on dose and image quality of a software-based scatter correction in mammography. *Acta radiol* 2018;59(6):649-56.
- 23.** Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, *et al.* Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology* 2019;291(1):23-30.
- 24.** Veenhuizen SGA, de Lange S v., Bakker MF, *et al.* Supplemental Breast MRI for Women with Extremely Dense Breasts: Results of the Second Screening Round of the DENSE Trial. *Radiology* 2021;299(2):278-86.
- 25.** Machida Y, Saita A, Namba H, Fukuma E. Automated volumetric breast density estimation out of digital breast tomosynthesis data: feasibility study of a new software version. *Springerplus* 2016;5(1):780.

- 26.** Brnić Z, Hebrang A. Breast compression and radiation dose in two different mammographic oblique projections: 45 and 60°. *Eur J Radiol* 2001;40(1):10-5.
- 27.** Thomassin-Naggara I, Balleyguier C, Ceugnart L, *et al.* Artificial intelligence and breast screening: French Radiology Community position paper. *Diagn Interv Imaging* 2019;100(10):553-66.
- 28.** Dembrower K, Liu Y, Azizpour H, *et al.* Comparison of a Deep Learning Risk Score and Standard Mammographic Density Score for Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology* 2020;294(2):265-72.
- 29.** Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A Deep Learning Mammography-based Model for Improved Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology* 2019;292(1):60-6.
- 30.** Huynh BQ, Antropova N, Giger ML. Comparison of breast DCE-MRI contrast time points for predicting response to neoadjuvant chemotherapy using deep convolutional neural network features with transfer learning. In: Armato SG, Petrick NA, editors. . 2017. p. 101340U.
- 31.** el Adoui M, Drisis S, Benjelloun M. Predict Breast Tumor Response to Chemotherapy Using a 3D Deep Learning Architecture Applied to DCE-MRI Data. 2019. p. 33-40.
- 32.** Byra M, Dobruch-Sobczak K, Klimonda Z, Piotrkowska-Wroblewska H, Litniewski J. Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Sonography Using Siamese Convolutional Neural Networks. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021;25(3):797-805.
- 33.** Fraggetta F, L'Imperio V, Ameisen D, *et al.* Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11).
- 34.** Temprana-Salvador J, López-García P, Castellví Vives J, *et al.* DigiPatICS: Digital Pathology Transformation of the Catalan Health Institute Network of 8 Hospitals-Planification, Implementation, and Preliminary Results. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(4).
- 35.** Eloy C, Vale J, Curado M, *et al.* Digital Pathology Workflow Implementation at IPATIMUP. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11).
- 36.** Baidoshvili A, Bucur A, van Leeuwen J, van der Laak J, Kluijn P, van Diest PJ. Evaluating the benefits of digital pathology implementation: time savings in laboratory logistics. *Histopathology* 2018;73(5):784-94.
- 37.** Lujan G, Quigley JC, Hartman D, *et al.* Dissecting the Business Case for Adoption and Implementation of Digital Pathology: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform* 2021;12:17.
- 38.** Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(2):221-8.
- 39.** Ho J, Ahlers SM, Stratman C, *et al.* Can digital pathology result in cost savings? A financial projection for digital pathology implementation at a large integrated health care organization. *J Pathol Inform* 2014;5(1):33.
- 40.** Slaw RJ. We Shrunk the Cost (and the Tissue)! How Digitizing Control Slides Led to Cost Savings and Tissue Size Reduction. *J Pathol Inform* 2017;8(20).
- 41.** Hanna MG, Reuter VE, Samboy J, *et al.* Implementation of Digital Pathology Offers Clinical and Operational Increase in Efficiency and Cost Savings. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(12):1545-55.
- 42.** <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/TCGA-BRCA>.
- 43.** <https://www.bracs.icar.cnr.it/>.
- 44.** Qaiser T, Mukherjee A, Reddy PB C, *et al.* HER2 challenge contest: a detailed assessment of automated HER2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues. *Histopathology* 2018;72(2):227-38.
- 45.** Conde Sousa E *et al.* <https://doi.org/10.48550/arXiv.2111.04738>.
- 46.** <https://camelyon17.grand-challenge.org/Home/>.
- 47.** Xu F, Zhu C, Tang W, *et al.* Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer Using Deep Learning on Primary Tumor Biopsy Slides. *Front Oncol* 2021;11.
- 48.** Goode A, Gilbert B, Harkes J, Jukic D, Satyanarayanan M. OpenSlide: A vendor-neutral software foundation for digital pathology. *J Pathol Inform* 2013;4:27.
- 49.** van Rijthoven M, Balkenhol M, Siliņa K, van der Laak J, Ciompi F. HookNet: Multi-resolution convolutional neural networks for semantic segmentation in histopathology whole-slide images. *Med Image Anal* 2021;68:101890.
- 50.** Mehta S, Mercan E, Bartlett J, Weaver D, Elmore JG, Shapiro L. Y-Net: Joint Segmentation and Classification for Diagnosis of Breast Biopsy Images. 2018. p. 893-901.
- 51.** Wang Y, Acs B, Robertson S, *et al.* Improved breast cancer histological grading using deep learning. *Annals of Oncology* 2022;33(1):89-98.
- 52.** Elsharawy KA, Gerds TA, Rakha EA, Dalton LW. Artificial intelligence grading of breast cancer: a promising method to refine prognostic classification for management precision. *Histopathology* 2021;79(2):187-99.

- 53.** Balkenhol MCA, Ciompi F, Świdarska-Chadaj Ż, *et al.* Optimized tumour infiltrating lymphocyte assessment for triple negative breast cancer prognostics. *The Breast* 2021;56:78-87.
- 54.** Thagaard J, Stovgaard ES, Vognsen LG, *et al.* Automated Quantification of sTIL Density with H&E-Based Digital Image Analysis Has Prognostic Potential in Triple-Negative Breast Cancers. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3050.
- 55.** Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, *et al.* Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *American Journal of Surgical Pathology* 2018;42(12):1636-46.
- 56.** Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, *et al.* Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med* 2019;25(8):1301-9.
- 57.** Schirris Y, Gavves E, Nederlof I, Horlings HM, Teuwen J. DeepSMILE: Contrastive self-supervised pre-training benefits MSI and HRD classification directly from H&E whole-slide images in colorectal and breast cancer. *Med Image Anal* 2022;79:102464.
- 58.** Bessa S, Gouveia PF, Carvalho PH, *et al.* 3D digital breast cancer models with multimodal fusion algorithms. *The Breast* 2020;49:281-90.
- 59.** Mavioso C, Araújo RJ, Oliveira HP, *et al.* Automatic detection of perforators for microsurgical reconstruction. *The Breast* 2020;50:19-24.
- 60.** Morgan MB, Mates JL. Applications of Artificial Intelligence in Breast Imaging. *Radiol Clin North Am* 2021;59(1):139-48.
- 61.** Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *Lancet Oncol* 2019;20(5):e262-73.
- 62.** Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence. *JAMA* 2016;316(22):2353.
- 63.** Kantarjian H, Yu PP. Artificial Intelligence, Big Data, and Cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(5):573.
- 64.** Mazzanti M, Shirka E, Gjergo H, Hasimi E. Imaging, Health Record, and Artificial Intelligence: Hype or Hope? *Curr Cardiol Rep* 2018;20(6):48.
- 65.** Personal Data Protection Commission singapore. A proposed model artificial intelligence: governance framework. <https://www.pdpc.gov.sg>.
- 66.** Hainc N, Federau C, Stieltjes B, Blatow M, Bink A, Stippich C. The Bright, Artificial Intelligence-Augmented Future of Neuroimaging Reading. *Front Neurol* 2017;8.
- 67.** Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25(1):44-56.
- 68.** Gelhaus P. Robot decisions: on the importance of virtuous judgment in clinical decision making. *J Eval Clin Pract* 2011;17(5):883-7.
- 69.** Luxton DD. Recommendations for the ethical use and design of artificial intelligent care providers. *Artif Intell Med* 2014;62(1):1-10.
- 70.** Janna Anderson, Lee Rainie. Artificial intelligence and the future of humans. Pew Research Center; 2018. Available at: <https://www.pewresearch.org/internet/2018/12/10/artificial-intelligence-and-the-future-of-humans/>.
- 71.** Pereira Amorim J, Henriques Abreu P, Fernandez A, Reyes M, Santos J, Henriques Abreu M. Interpreting Deep Machine Learning Models: An Easy Guide for Oncologists. *IEEE Rev Biomed Eng* 2021;1-1.
- 72.** Guidotti R, Monreale A, Ruggieri S, Turini F, Giannotti F, Pedreschi D. A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. *ACM Comput Surv* 2019;51(5):1-42.
- 73.** Gregory Daniel, Christina Silcox, Isha Sharma, M. Bennett Wright. Current State and Near-term Priorities for AI-Enabled Diagnostic Support Software in Health Care. Margolis Center for Health Policy 2019;
- 73.** Poortmans PMP, Takanen S, Marta GN, Meattini I, Kaidar-Person O. Winter is over: The use of Artificial Intelligence to individualise radiation therapy for breast cancer. *The Breast* 2020;49:194-200.

TABELA X - RESUMO DOS DIGITALIZADORES DOS VENDEDORES MELHOR ESTABELECIDOS EM PORTUGAL E RESPECTIVAS CARACTERÍSTICAS.

MARCA	MODELO	CAPACIDADE E VELOCIDADE	FORMATO DE FICHEIROS	CE-IVD
3DHitech	PANNORAMIC Flash DESK	1 lâmina 30 segundos por lâmina	TIFF MRXS DICOM	Sim
	PANNORAMIC 250 Flash III	300 lâminas 35 segundos por lâmina		Sim
	PANNORAMIC 1000	1000 lâminas 32 segundos por lâmina		Sim
Roche	VENTANA DP200	6 lâminas 36 segundos por lâmina	TIFF BIF DICOM	Sim
	VENTANA DP600	240 lâminas 36 segundos por lâmina		Sim



MARCA	MODELO	CAPACIDADE E VELOCIDADE	FORMATO DE FICHEIROS	CE-IVD
Phillips	SG20	20 lâminas  ≤120 segundos por lâmina	iSyntax	ND
	SG60	60 lâminas  ≤62 segundos por lâmina		ND
	SG300	300 lâminas  ≤62 segundos		ND
Leica	Aperio Versa	8 ou 200 lâminas	SVS  JPEG  TIFF	Não
	Aperio CS2	5 lâminas  <90 segundos por lâmina		Não
	Aperio GT 450	450 lâminas  32 segundos por lâmina		Sim

MARCA	MODELO	CAPACIDADE E VELOCIDADE	FORMATO DE FICHEIROS	CE-IVD
Hamamatsu	-SQ	1 lâmina  150 segundos por lâmina	VMS  VMU  NDPI	ND
	S60	60 lâminas  60 segundos por lâmina		ND
	S210	210 lâminas  60 segundos por lâmina		ND
	S360	360 lâminas  30 segundos por lâmina		ND
Motic	EasyScan One	1 lâmina  60 segundos por lâmina	SVS  JPEG  DICOM	ND
	EasyScan Pro 6	6 lâminas  60 segundos por lâmina		ND
	EasyScan Infinity 60	60 lâminas  60 segundos por lâmina		ND



Recomendações de rastreio e diagnóstico precoce  
Relatório anatomopatológico estruturado  
Recomendações de abordagem da axila cN1 após neoadjuvância  
Tratamento da doença oligometastática  
Tratamento do cancro da mama metastático luminal  
Tratamento do cancro da mama metastático triplo negativo e HER2+  
Recomendações de diagnóstico, tratamento e seguimento da mulher idosa  
Inteligência artificial

