

# Capítulo 27

## MASTOLOGIA

LUÍSA SOUHAMI BELFORD ROXO<sup>1</sup>  
THAMIRE OLIVEIRA SANTOS<sup>1</sup>  
GABRIELA ARAKAKI FARIA<sup>1</sup>

1. Discente – Medicina em Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Palavras Chave:** Mastologia; Genética; Diagnóstico.

## INTRODUÇÃO

A mastologia se define como o campo médico responsável pelas doenças associadas às mamas, o que, na atualidade, é tipicamente vinculado aos casos de neoplasias das glândulas mamárias. A medicina de precisão, que almeja uma abordagem mais individualizada, especialmente com base em informações genéticas, tem sido muito aplicada nos estudos das patologias mastológicas.

Serão expostas neste capítulo as atualizações referentes aos dados e números de câncer de mama no Brasil, com o intuito de analisar o panorama nacional nos últimos anos.

Enquanto no âmbito terapêutico serão explorados estudos sobre o perfil histórico da mamografia, abordagem dos nomogramas, o tratamento com radioterapia hipofracionada e o dilema sobre reconstrução mamária com enxerto de gordura. Temos que a mamografia já foi evidenciada, na década de 90, como uma forma de rastreio regular que reduz significativamente a mortalidade de câncer de mama, sendo de extrema importância a concretização dos programas de triagem criados com base nas evidências conhecidas - porém, é válida a análise dos efeitos adversos dessa triagem, com base em indicadores de desempenho dos programas como será aprofundado. Já os nomogramas são modelos matemáticos que foram elaborados entre as características basais das pacientes e o desfecho de interesse para permitir uma previsão de uma resposta patológica completa (pCR) com base em dados clínicos previstos à quimioterapia neoadjuvante (NAC) - há evidências da relação desses parâmetros, mas a formulação dos nomogramas e sua validade ainda precisam ser melhor esclarecidos. Além disso, o uso de radioterapia hipofracionada pode ser verificado pela comparação com a eficácia do fraciona-

mento convencional, o que é observado em situações de estadiamentos ainda iniciais e em pacientes após cirurgias conservadoras de mama. Por fim, o uso de gordura autóloga como grade em reconstruções está se difundindo no meio cirúrgico, mas é necessário avaliar se há um aumento no risco de recorrência por ativação de células cancerígenas latentes, nesses sítios, em casos de pacientes já tratados para neoplasias de mama.

Já quanto à parte genética, esse capítulo pretende abordar a expressão de PD-L1 no prognóstico de cânceres agressivos e a associação de polimorfismo PvII do gene ER $\alpha$ . Temos que o PD-L1 é o ligante de morte programada 1 e sua função no câncer, especificamente de mama, ainda é muito discutida, o que foi avaliado em relação a sobrevida global e sobrevida livre de doença em quadros invasivos da doença. Também já é sabido que o estrogênio pode desempenhar um relevante papel no desenvolvimento de neoplasias de mama e seus efeitos na progressão da patologia ocorrem por meio de, principalmente, receptores intracelulares de estrogênio (ERs), o que demonstra a motivação para a verificação de polimorfismo, no caso o ER- $\alpha$  PvII, pois mutações no gene em questão podem favorecer o avanço da doença e afetar seu prognóstico.

Diante disso, é inquestionável a importância de conhecer a realidade atual relacionada à neoplasia mamária.

## Epidemiologia

Conhecendo a importância da realização do rastreio de câncer de mama em mulheres acima de 50 anos, torna-se relevante analisar o número de mamografias para rastreamento realizadas no Brasil nos últimos anos. No **Gráfico 27.1** observa-se que entre os anos de 2016 e 2019 há uma certa equivalência no número de mamografias de rastreamento realizadas em mulheres

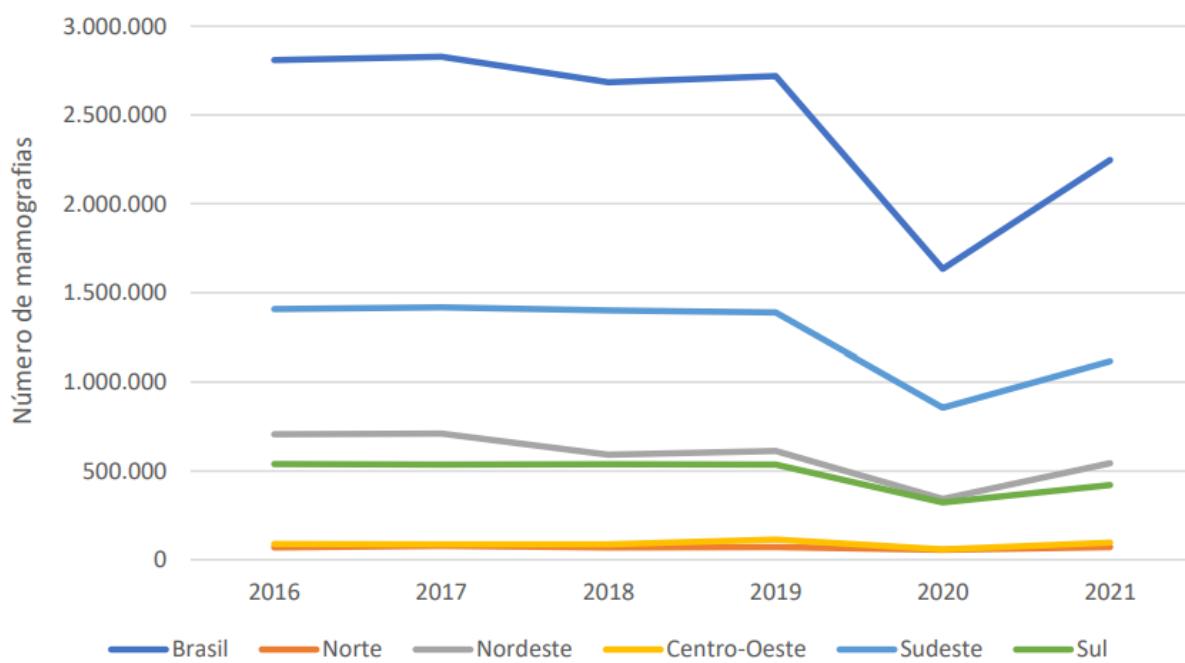
de 50 a 69 anos no Brasil e suas regiões. No entanto, no ano de 2019 observa-se uma diminuição abrupta no número de exames realizados, atingindo seu menor valor no ano de 2020. Este marco pode ser correlacionado com o ponto mais crítico da pandemia da Covid-19, que aconteceu neste mesmo período. A partir de então, nota-se um aumento gradativo no número de rastreios realizados.

O número exato de mamografias de rastreio realizadas nos últimos dois anos está demonstrado na **Tabela 27.2** e na **Tabela 27.3**, onde vemos que o número de rastreios foi menor no

ano de 2021 (3.145.930) em um comparativo com o ano de 2022 (3.856.595), mostrando que, possivelmente, ainda esteja ocorrendo o processo de retomada aos valores de pré-pandemia no número de exames de rastreios realizados.

O perfil epidemiológico da neoplasia mamária no Brasil é um dado importante para estimar a prevalência em cada uma das diferentes regiões e estados analisados. Essas informações são encontradas na **Tabela 27.4**, onde temos a incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025 (FIGUEIREDO, 2015).

**Gráfico 27.1** Número de mamografias de rastreamento em mulheres de 50 a 69 anos realizadas no SUS, Brasil e Regiões, 2016 a 2021



**Fonte:** Figueiredo, 2015.

**Tabela 27.2** Número de mamografias realizadas em mulheres no SUS segundo tipo de procedimento, Brasil e regiões, 2022

Região/ Tipo de mamografia	Mamografia	Mamografia de rastreamento	Total
Norte	9423	111266	120689
Nordeste	43532	798516	842048
Sudeste	219405	1496254	1715659
Sul	64922	596070	660992
Centro-Oeste	14227	143824	158051
<b>Brasil</b>	<b>351509</b>	<b>3145930</b>	<b>3497439</b>

**Fonte:** Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/ SUS).

Nota: Quantidade apresentada (mamografia\*, código 0204030030; mamografia bilateral para rastreamento, código: 0204030188).

\*Equivale principalmente à mamografia com finalidade diagnóstica e contabiliza-se uma por cada mama.  
Acesso em: 15 jul 2022.

**Tabela 27.3** Número de mamografias realizadas em mulheres no SUS segundo indicação clínica, Brasil e Regiões, 2022

Região/ Tipo de mamografia	Mamografia	Mamografia de rastreamento	Total
Norte	9552	141426	150978
Nordeste	49055	911210	960265
Sudeste	240712	1864295	2105007
Sul	68250	740549	808799
Centro-Oeste	15089	199115	214204
<b>Brasil</b>	<b>382658</b>	<b>3856595</b>	<b>4239253</b>

**Fonte:** Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/ SUS).

Nota: Quantidade apresentada (mamografia\*, código 0204030030; mamografia bilateral para rastreamento, código: 0204030188).

\*Equivale principalmente à mamografia com finalidade diagnóstica e contabiliza-se uma por cada mama.  
Acesso em: 15 set 2023.

**Tabela 27.4** Taxas brutas e ajustadas\* de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025, segundo Brasil, regiões e Unidades da Federação

Região/ Unidade da Federação	Número de casos	Taxa bruta	Taxa ajustada (taxas ajustadas pela população mundial padrão)
<b>Região Norte</b>	2410	24,99	27,73
Acre	100	22,21	26,20
Amapá	80	16,58	20,04
Amazonas	500	22,77	28,34
Pará	1020	22,83	23,88
Rondônia	320	35,33	36,99
Roraima	70	22,09	27,73
Tocantins	320	38,58	35,72
<b>Região Nordeste</b>	<b>15690</b>	<b>52,20</b>	<b>42,11</b>
Alagoas	690	39,23	34,89
Bahia	4230	54,35	43,28
Ceará	3080	63,92	54,13
Maranhão	1060	28,76	28,29
Paraíba	1180	55,40	41,37
Pernambuco	2880	56,58	46,40
Piauí	860	50,31	41,89
Rio Grande do Norte	1140	61,61	50,11
Sergipe	570	46,42	42,11
<b>Região Centro-Oestes</b>	<b>4950</b>	<b>57,28</b>	<b>47,30</b>
Distrito Federal	1030	62,70	49,76
Goiás	1970	52,74	45,63
Mato Grosso	1040	57,70	47,51
Mato Grosso do Sul	910	62,22	47,10
<b>Região Sudeste</b>	<b>39330</b>	<b>84,46</b>	<b>52,83</b>
Espírito Santo	900	42,20	32,94
Minas Gerais	7670	69,80	49,28
Rio de Janeiro	10290	111,83	70,57
São Paulo	20470	84,43	56,37
<b>Região Sul</b>	<b>11230</b>	<b>71,44</b>	<b>41,06</b>
Paraná	3650	60,76	41,06
Rio Grande do Sul	3720	62,67	36,60
Santa Catarina	3860	102,12	74,79
<b>Brasil</b>	<b>73610</b>	<b>66,54</b>	<b>41,89</b>

**Fonte:** INCA, 2022.

## Um pouco de história

A sociedade europeia de mastologia iniciou em 1993 um trabalho de meta análise de resultados de seis ensaios clínicos randomizados realizados em diferentes países com o intuito de avaliar os prós e contras do rastreio do câncer de mama. Nestes 6 ensaios foram ofertados exames mamográficos periódicos para um grupo de mulheres compreendidas dentro da faixa etária de 40 a 74 anos, e outro grupo não. Nas mulheres que aceitaram realizar o exame mamográfico periodicamente, houve uma redução de 22% da mortalidade por câncer de mama. Vale salientar que apenas 78% das mulheres convividas aceitaram participar dos estudos – caso houvesse 100% de adesão, o valor de redução da mortalidade por câncer de mama chegaria aos 28%.

Ao fim deste trabalho também foram abordados os efeitos adversos gerados pelo exame de rastreio, que acabam recaíndo sobre as mulheres que o fazem. Esses pontos negativos estão relacionados às dificuldades do processo de triagem, os falsos positivos e os sobrediagnósticos. Durante o processo de triagem para a realização do rastreio, presencia-se um estado de ansiedade, estado de desconforto e dor devido a compressão da mama, e o risco de câncer induzido pela radiação da mamografia. As possibilidades de um falso positivo, podendo chegar a ter a necessidade de requerer um encaminhamento para biópsia, está atrelado a quadros de ansiedade e estresse até que ocorra a devida averiguação e constatação da ausência do câncer de mama naquela paciente. O sobrediagnóstico se trata neste caso de um diagnóstico de um câncer não letal tornando desnecessário todo o estresse causado da triagem ao diagnóstico. Esses fatores adversos abordados não foram relevantes para os determinantes nos estudos realizados pela sociedade europeia de mastologia.

Entretanto, se torna importante o conhecimento para melhorias na qualidade dos programas de rastreio.

Deste modo, após as análises dos processos de rastreio de câncer de mama proposto pela sociedade europeia de mastologia, é definido que exame mamográfico seguido de diagnóstico e tratamento leva a redução de 22% da mortalidade por câncer de mama, provando a efetividade e necessidade da realização periódica do rastreio. Em mulheres acima de 50 anos é certo os efeitos positivos do rastreio, mas ainda ocorrem incerteza para mulheres com menos de 50 anos quando levado em conta os efeitos adversos. Ainda assim, caso essas mulheres de menos de 50 anos solicitaram os exames, o mesmo deverá ser realizado sob o consentimento das mesmas sobre tais consequências da triagem para o exame de mamografia e seu diagnóstico (HACKSHAW, 2003).

## Um pouco sobre nomogramas

A prevalência do câncer de mama (CM) o configura como um dos principais diagnósticos que afetam mulheres, sendo a maioria considerada precoce no diagnóstico. A quimioterapia neoadjuvante (NAC) se destacou com direcionamento para patologias localizadas de alto risco e uma abordagem irressecável ou conservadora da mama, mas a resposta patológica completa (pCR) apareceu como resultado substituto importante para avaliar os efeitos dessa terapia. Foi associada a pCR com resultados definitivos, a exemplo de sobrevida global e sobrevida livre de doença, sendo positivo especialmente para doenças triplo-negativas.

Nomogramas são modelos matemáticos que foram elaborados entre as características basais das pacientes e o desfecho de interesse para permitir uma previsão da pCR com base em dados clínicos prévios à NAC - com isso, se espera in-

dicar a NAC apenas para quem, mais provavelmente, se beneficiará da quimioterapia sistêmica. Há evidências da relação desses parâmetros, mas a formulação dos nomogramas e sua validade ainda precisavam ser melhor esclarecidos, o que foi buscado em revisão sistemática que englobou 3.822 mulheres em estágio inicial.

Identificou-se que os estudos não são generalizáveis para outros ambientes distintos do câncer de mama no sexo feminino e que a sua validade pode ser afetada por diversas falhas metodológicas - principalmente, baixas variáveis de predição do pCR entrando nos estudos, baixa aplicabilidade clínica para 2022 e qualidade questionável do processo de validação dos nomogramas. A respeito das variáveis de predição de baixo pCR no nomograma, foram notadas muitas inconsistências entre os estudos avaliados. No contexto clínico, curiosamente, a maioria dos nomogramas que incluíam a população HER2+ apresentava baixa exposição a terapias anti-HER2, especificamente bloqueio duplo de HER2 ou mesmo terapia anti-HER2 única. Os benefícios da adição de pertuzumab ao trastuzumab, como explicitado em um ensaio, foram demonstrados 4 anos antes da publicação dos nomogramas.

Qualquer revisão de modelos preditivos, como os nomogramas, precisa levar em consideração as atualizações na terapia sistêmica, especialmente em tumores HER2-positivos e triplo-negativos e, ainda, com a rápida mudança na terapia sistêmica, os nomogramas anteriores podem ficar desatualizados rapidamente. Isto explica porque nenhum dos estudos menciona quaisquer biomarcadores emergentes no cancro da mama ou mesmo marcadores estabelecidos como ER/PR e HER2.

Além disso, seis dos sete estudos foram realizados utilizando coortes de pacientes asiáti-

cos com CM. Por um lado, os nomogramas proporcionam elevada validade para populações asiáticas diagnosticadas em idades entre 40 e 50 anos, e o risco de mortalidade é maior; por outro lado, sabe-se que os países ocidentais têm características opostas: as mulheres são diagnosticadas entre os 60 e os 70 anos de idade e a mortalidade está reduzindo. Ademais, os nomogramas são pouco compatíveis com todas as etapas do processo de validação e, além dessas preocupações metodológicas, muitos estudos também não avaliaram a relação entre pCR e outros desfechos, como a sobrevida livre de doença invasiva ou mesmo a sobrevida global.

A lista de verificação TRIPOD é uma declaração que contém um conjunto mínimo de informações que devem ser relatadas em estudos de predição (nomogramas), mas como a extração dos dados da revisão analisada foi inspirada neste checklist, o processo de desenvolvimento e validação envolveu considerar o ponto de vista da declaração TRIPOD.

Concluiu-se que os nomogramas para prever a resposta patológica completa só poderão ser válidos para extrapolações para outros contextos se houver uma compreensão clara de que a maioria deles foi desenvolvida para populações asiáticas e reflete terapias disponíveis localmente, que podem ser sobrepromovidas dependendo do ano de publicação. Porém, ainda é preciso elaborar melhores definições relacionadas às maneiras pelas quais as covariáveis podem ser manipuladas para serem incluídas no nomograma, como o sistema de saúde local pode afetar a validade externa dos nomogramas e como a qualidade dos dados incluídos é capaz ou não de prever o pCR como resultado substituto, resultado final, sobrevida livre de doença e sobrevida global (ANTONINI *et al.*, 2023).

## O que é melhor? Terapia convencional ou hipofracionada?

O tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial frequentemente era mastectomia radical, mas a taxa de sobrevida com tratamento conservados demonstrou sobrevida global equivalente a partir de ensaios clínicos randomizados. Esse tratamento mais conservador seria a remoção cirúrgica completa do tumor com margens cirúrgicas negativas, o que seria seguido por radioterapia de toda a mama (WBRT) para prevenir patologia remanescente. O convencional para WBRT é a administração de dose total de 45 - 50 Gy, que seria aplicada de maneira fracionada, sendo 1,8 - 2 Gy por dia por 5 dias por 5 semanas. Pode ser associado um reforço de 10 - 16 Gy por, usualmente, 1 a 2 semanas.

Entretanto, alternativamente ao WBRT, há o esquema hipofracionado, o qual permite um tratamento mais curto, com uma maior dose a cada fração e com menor número de frações. Isso pode possibilitar uma diminuição de custos de 20 a 30%, além de eficácia, segurança e resultados já terem sido demonstrados similares com esse cronograma otimizado em relação ao convencional. Os resultados desses estudos necessitavam de análise completa, com uma revisão sistemática e meta-análise, sendo que muitos misturam cirurgias e desenhos de estudos conservadores e não conservadores, sendo requerida uma ampla comparação, a partir apenas de ensaios clínicos randomizados para maior confiabilidade de conclusões.

Os desfechos avaliados no estudo foram recorrência local, recorrência locoregional, recorrência distante, mortalidade, sobrevida livre de doença, isquemia cardíaca em todas as pacientes, isquemia cardíaca apenas em mulheres tratadas na mama esquerda, fratura de costelas, fibrose pulmonar, encolhimento dos

seios, endurecimento mamário, telangiectasia, edema mamário, rigidez do ombro, edema no braço, cosmesis (razoável/ ruim) e toxicidade aguda para a pele devido à radiação. A respeito do desfecho primário em relação às duas estratégias de radioterapia, não foi observada diferença significativa sobre a recorrência local dentro de 5 anos e após 5 anos e sobrevida sem doença dentro de 5 anos e após 5 anos. Entretanto, foi percebida significativa diferença, favorável à abordagem hipofracionada, quanto a telangiectasia, edema mamário e toxicidade cutânea aguda por causa de irradiação. Não foi apresentada significativa diferença quanto aos demais desfechos.

Na primeira análise de sensibilidade, a qual considerou apenas os casos de hipofracionamento de 40 Gy, 41,6 Gy e 42,5 Gy de um dos estudos, houve uma diferença significativa na recorrência à distância dentro de 5 anos de tratamento, sobrevida sem doença em 5 anos e depois de 5 anos de tratamento, tendo sendo melhores os resultados para hipofração. A terapêutica hipofracionada demonstrou maior risco de fibrose pulmonar depois de 5 anos de tratamento. Nos demais desfechos, não houve significativa diferença evidenciada. Porém, ao comparar a terapia hipofracionada e a convencional em pacientes que receberam dose de reforço, o hipofracionamento foi favorecido na análise de recorrência à distância em até 5 anos e para sobrevida sem doença entre e depois de 5 anos de tratamento. Desse modo, a primeira análise mostrou um número maior de casos de fibrose pulmonar depois de 5 anos quando usado hipofracionamento, quando duas frações 3 Gy/ fração e 33 Gy/ fração, sendo que o estudo usado nessa avaliação não tinha equivalente à terapia convencional. Esse resultado teve intervalo de confiança muito amplo e a medida de certeza da evidência é baixa. Já na segunda análise, em curto prazo, o resultado foi bem mais favorável

para o hipofracionamento. Um detalhe importante é que como o reforço de dose foi realizado em esquemas diferentes e não em toda a população, e uma pequena parte dos pacientes fez uso de quimioterapia, a influência do reforço com a fibrose pulmonar não é evidenciada com alta confiabilidade.

Houve também alta heterogeneidade, justificada por avaliação de subgrupos, em alguns desfechos estudados - mamário e edema de braço, e na análise de sensibilidade considerando a dose de reforço, houve alta heterogeneidade na mortalidade em 5 anos, telangiectasia, edema mamário e edema de braço.

Foi demonstrada ausência de diferença clínica significativa quanto a taxas de incidência de toxicidade pulmonar induzida pela radiação entre os tipos de radioterapia. Porém, a fibrose pulmonar tardia requer um acompanhamento mais longo nesse mesmo estudo em específico. Outro estudo percebeu que ambas as radioterapias são capazes de induzir padrões pulmonares restritivos por 3 anos independendo do estado respiratório inicial das pacientes ou de histórico de tabagismo.

Existem técnicas como a radioterapia com colimador multifolha e com intensidade modulada que podem melhorar a cobertura da dose no alvo da terapia e também podem reduzir a dose nos tecidos vizinhos. Por meio do multi-leaf, o planejamento 3D com a radioterapia de intensidade modulada pode servir para controlar a dose na região cardíaca, no caso de pacientes que são submetidas a radioterapia na mama esquerda. Além disso, técnicas, a exemplo de decúbito ventral e radioterapia respiratória, podem reduzir a dose em tecidos vizinhos.

Segundo diretriz atualizada em 2018, as técnicas de planejamento do tratamento WBRT possuem algumas recomendações: tratamento conformacional tridimensional com técnica “campo em campo” para ser abordagem inicial

de tratamento, evitando que dose não ultrapasse 105% no volume do tecido mamário; uso de técnicas de tratamento que minimizem a dose na mama contralateral, pulmão e outros tecidos normais; inspiração profunda, posição prona e/ou uso de bloqueio cardíaco para reduzir a dose no tecido cardíaco; pacientes com mamas grandes e posicionamento prono podem ser usados para minimizar a dose em tecidos normais; delineamento de estruturas-alvo e órgãos em risco de acordo com atlas de contorno do câncer de mama da RTOG ou ESTRO. Se combinar essas técnicas com o hipofracionamento, provavelmente a dose apresentaria maior homogeneidade, aumentando eficácia e segurança da terapia - pode ampliar a indicação do hipofracionado para outros pacientes, como mastectomizados ou que fizeram quimioterapia. De todo modo, ainda há, na Inglaterra, recomendação do uso de hipofracionado como prática padrão em pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial na pós-menopausa que foram submetidos a cirurgia conservadora ou mastectomia - apesar de comprovação da eficácia, ainda são necessários estudos para evidenciar qual esquema hipofracionado é mais eficaz.

Portanto, as comparações demonstraram que não há diferença entre os tratamentos em termos de eficácia e não há diferença em relação à segurança. Todavia, a terapia hipofracionada teve resultados menos negativos (a exemplo de edema mamário, telangiectasia e toxicidade aguda da radiação cutânea). De fato, quando aplicadas certas doses, a terapia hipofracionada apresentou melhores resultados para recorrência à distância em 5 anos e sobrevida livre de doença dentro e após 5 anos de tratamento, mas com maior tendência de fibrose pulmonar depois de 5 anos. (ANDRADE *et al.*, 2019).

## Dilemas sobre a lipoenxertia na oncologia

No contexto de possibilidade de diagnósticos mais precoces e maior diversidade de abordagens para tratamento de câncer de mama, as chances de sobrevivência a essa doença têm aumentado, mas isso requer mais conhecimentos sobre as terapias em si e sobre as comorbidades causadas por suas aplicações nos pacientes, como deformidades físicas debilitantes que afetam funcional, psicológica e financeiramente. Nesse sentido, lipoenxertia é um procedimento com potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, por meio do preenchimento para ganho de volume para se aproximar da forma, anatomia e simetria anteriores ao tratamento oncológico, além de redução da rigidez cicatricial e redução de dor crônica no sítio cirúrgico. Assim, a satisfação do profissional e do paciente estimula o uso de lipoenxertia autóloga em casos de reconstrução mamária, para melhor resultado estético após ou cirurgia conservadora da mama ou reconstrução pós-mastectomia.

O tecido adiposo possui as células-tronco derivadas do tecido adiposo (ASCs) como 1,2% de sua população, as quais têm potencial de regeneração angiogênica e de tecidos danificados, o que é de extrema importância para o tecido enxertado não morrer, pois possibilita que um novo microambiente se forme, haja liberação de citocinas, quimiocinas, hormônios e fatores de crescimento. Porém, tudo isso pode levar à estimulação e proliferação de células tumorais residuais no local que foi operado, conforme foi sugerido por estudos *in vivo* e *in vitro* pela ativação de células cancerígenas latentes. A partir de dados pré-clínicos, percebeu-se que algumas linhas celulares de cancro da mama, ao serem combinadas com ASC de doadores humanos, poderiam se integrar no estroma tumoral e exacerbar a carcinogênese, o que levaria a

tumores maiores e mais vascularizados, além de, por caminhos de sinalização múltipla, favorecer metástase. Outros estudos, porém, indicaram que a lipoenxertia seria segura oncologicamente, sendo que alguns criticaram a distância do cenário clínico real nas simulações de alguns trabalhos, como pelo uso de linhagens celulares de câncer de mama com elevada atividade proliferativa - na realidade, as células tumorais residuais no sítio cirúrgico apresentam ou baixa atividade ou ficam em estado de latência. Além disso, a maioria dos modelos experimentais utilizou ASCs isoladas ou cultivadas, e não tecido adiposo enxertado, no qual ASC seria uma pequena parcela da população celular total. Assim, a maioria dos estudos apresenta preocupação a respeito da segurança oncológica mesmo que haja conflitos entre os achados.

Diferentemente, o perfil de recorrência da doença não apresenta grandes discrepâncias entre os estudos, sendo que a popularidade crescente da lipoenxertia autóloga foi acompanhada de mais evidências que aumentam a confiança na segurança do procedimento através de diferentes estudos. Em coortes correspondentes, apenas um estudo concluiu aumento significativo do risco de recorrência local depois de *lipofilling* depois de remoção cirúrgica de carcinoma *in situ*, após acompanhar por três anos os pacientes. Depois, um estudo do mesmo grupo, mas com outra amostra populacional, evidenciou que não haveria mais a diferença estatística na série do estudo anterior depois de um período de tempo maior em relação ao que havia sido previamente notado - dados não foram publicados. Se analisadas individualmente, as coortes combinadas têm tamanhos de amostra limitados, sem poder estatístico suficiente para tirar uma conclusão segura sobre o tema. A análise quantitativa agrupada realizada exclusivamente com as coortes pareadas, conforme uma

das análises, incluiu um total de 2.998 indivíduos e 1.124 e 1.874 pacientes, respectivamente, para o lipoenxertia grupos expostos e não expostos. A maioria dos estudos incluídos teve um tempo médio de acompanhamento de cerca de dois a três anos após a lipoenxertia, um intervalo de acompanhamento um tanto curto para avaliar com segurança a evolução oncológica - apenas duas coortes pareadas tiveram um intervalo de acompanhamento de cerca de cinco anos após a lipoenxertia.

Como novas coortes pareadas com maior tempo de acompanhamento após *lipofilling*, com metodologia rigorosa e desenho semelhante às coortes anteriores, foram publicadas realizou-se uma nova revisão sistemática para seleção e compilação de estudos controlados com desenho semelhante para averiguar a segurança oncológica da lipoenxertia para reconstrução mamária de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, e seja carcinoma invasivo ou *in situ*, e que tenham sido previamente submetidas a cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, seguida por análises quantitativas agrupadas que avaliam os resultados da recorrência da doença. A coorte correspondente que incluiu apenas pacientes com carcinoma *in situ* não apresentou mais as diferenças relevantes ao ser ampliado o período de acompanhamento, mas os resultados atualizados ainda não foram disponibilizados - o que levou à exclusão desse estudo da meta-análise, assim como um outro estudo do mesmo grupo autor por terem incluído pacientes do mesmo estudo. Na análise qualitativa, as nove coortes pareadas foram classificadas como de boa qualidade e todos os estudos tiveram apenas uma avaliação negativa para o mesmo domínio (viés de atrito) e não houve divergências entre os revisores em nenhuma análise realizada.

Os estudos clínicos forneceram resultados bastante homogêneos e favoráveis quanto à sua

prática segura no cenário reconstrutivo. No entanto, recentemente, também houve algumas publicações com resultados desfavoráveis. Nenhum ensaio clínico focado nesta questão foi identificado até o momento devido a alguns obstáculos ao desenho deste estudo, sendo que um dos principais problemas é a ausência de procedimento alternativo com aplicabilidade semelhante à lipoenxertia. Este procedimento possui características distintivas em relação a outros métodos estéticos e reconstrutivos: na maioria das vezes, o procedimento é utilizado para remodelar áreas seletivas de assimetria e irregularidades dos contornos mamários e que na maioria dos casos, por exemplo, não é possível alcançar com implantes mamários. Como o procedimento sem dúvida tem um benefício estético e há evidências clínicas significativas na literatura que favorecem a segurança oncológica da lipoenxertia como método de reconstrução mamária, surge uma questão ética ao impedir que os indivíduos de um grupo de controle realizem este procedimento, permanecendo com um resultado cosmético abaixo do ideal. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, o mais alto nível e qualidade de evidência de estudos individuais até agora surge de coortes correspondentes. Foi utilizado apenas um tipo de desenho de coorte, a pareada, pois apresenta duas características únicas que permitem um controle de viés significativo ao limitar o impacto de fatores de confusão no resultado analisado: um sujeito de controle é individualmente pareado com ambas as características basais e conhecido por estar associado ao risco de doença recorrência e um intervalo livre de recorrência pelo menos equivalente ao Período 1 (entre cirurgia oncológica e reconstrução mamária com lipoenxertia) de seus respectivos sujeitos expostos à lipoenxertia. Este desenho permitiu a comparação de populações com um risco semelhante de recorrência da doença, juntamente

com uma análise de risco de recaída por resultados dependentes do tempo, começando a partir de uma data inicial adequada: o procedimento de *lipofilling* e, em vez da data da cirurgia oncológica.

Dessa forma, não foi observado aumento do risco de recorrência locorregional entre os grupos, mesmo para as análises de subgrupos por tipo de cirurgia oncológica ou histologia tumoral. As análises agrupadas de nove coortes paralelas, que representam a melhor evidência atual de estudos individuais sobre o assunto até o momento, bem como a inclusão de vários estudos recentes com um período de acompanhamento mais longo após a lipoenxertia em comparação com a maioria das coortes anteriores, fortalecem a dados sobre a segurança oncológica da lipoenxertia autóloga como método reconstrutivo da mama após tratamento cirúrgico do câncer de mama (TUKIAMA *et al.*, 2022).

## Abordando um pouco da parte genética

De acordo com as estatísticas de dados globais sobre o câncer em 2012, o câncer de mama se tornou a doença maligna mais comum e a principal causa de morte relacionada ao câncer em mulheres, e cerca de 1.700.000 diagnósticos foram realizados e 521.900 morreram de câncer de mama anualmente. Atualmente, vários estudos têm mostrado que mutação genética, status de menopausa, histórico familiar, fertilidade, consumo de álcool, tabagismo e exposição ao estrogênio são fatores de risco para mulheres com câncer de mama e desempenham um papel importante na patogênese e progressão do câncer de mama.

Os estrogênios exercem grandes funções no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, cujos efeitos são principalmente mediados por receptores intracelulares de estrogênio (ERs). ER-alfa e ER-beta, 2 tipos do RE, são

importantes reguladores da ação dos estrogênios, em qual o gene ER-alfa pode codificar um fator de transcrição com um domínio de ligação ao DNA do elemento de resposta ao estrogênio (ERE) e um domínio de ligação ao estrogênio. Gene ER-alfa, como um gene receptor do hormônio esteroide está localizado no cromossomo 6 em 6p25.1, e mutação genética em ER-alfa pode induzir a proliferação celular, regulação da apoptose da célula por afetar a expressão de proteínas, de modo a participar no desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Múltiplos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em ER-alfa foram estudados em numerosos estudos clínicos e se tornaram um dos tópicos relevantes sobre a suscetibilidade a tumores, incluindo rs2234693, também denominado gene ER-alfa PvuII.

ER-alfa PvuII foi descoberto associada a numerosos carcinomas, incluindo câncer de próstata, lúpus eritematoso sistêmico, Doença de Alzheimer, entre outros. E esse polimorfismo foi verificado que está em estreita ligação com a tumorigênese. Também foi descoberto que esse polimorfismo está intimamente relacionado com o câncer de mama, o qual provou desempenhar um papel importante no risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa.

Embora a associação entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e a suscetibilidade ao câncer de mama tenha sido amplamente relatado atualmente, há grandes diferenças entre conclusões de estudos devido à diferença de desenho do estudo, métodos, regiões e etnias, entre outros.

Embora meta-análises tenham sido realizadas em pré-estudos, ainda existem novas literaturas sobre a associação entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e o risco de câncer de mama publicados. Considerando a oportunidade da meta-análise e fornecer uma estimativa

mais precisa da associação entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e a suscetibilidade ao câncer de mama, uma meta-análise atualizada sobre estudos de caso-controle relacionados publicado em periódicos de acesso aberto foi conduzido para aprofundar a associação entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e suscetibilidade ao câncer de mama, envolvendo tantos dados possível a partir de estudos publicados.

Os resultados da meta-análise indicaram que uma associação significativa entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e a diminuição do risco de câncer de mama foi encontrado no modelo alelo, modelo homozigoto e modelo recessivo, em vez do modelo dominante. A análise de subgrupos foi conduzida com base na etnia, e os resultados sugeriram que, nos asiáticos, uma associação significativa entre Polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e a diminuição do câncer de mama foi demonstrado no modelo homozigoto e no modelo recessivo, enquanto em caucasianos, nenhuma associação foi encontrada entre ER-alfa polimorfismo do gene Pvu II e a diminuição do risco de câncer de mama.

Em subgrupos de base populacional e não em subgrupos de base hospitalar, os resultados da análise com base na fonte de saúde controles demonstraram que uma associação significativa entre ER-alfa polimorfismo do gene Pvu II e a diminuição do risco de câncer de mama foi encontrado em modelo alelo, modelo homozigoto, modelo dominante, e modelo recessivo.

Alguns pesquisadores acreditavam que não havia associação entre ER-alfa polimorfismo PvuII e risco de câncer de mama.

Esta metanálise registrou principalmente 15.360 casos e 26.423 controles, e os resultados revelaram que a suscetibilidade de câncer de mama diminuiu significativamente em pessoas transportadas com genótipo ER-alfa Pvu II CC

genótipo ou alelo C. No entanto, como o intron do gene ERa Pvu II afeta a função do receptor em participar na patogênese do câncer de mama ainda não está claro.

Fatores como etnia, região, ambiente de vida e idade exercem determinada função no desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Foi encontrado na análise de subgrupo baseada em etnia que houve associação significativa entre o polimorfismo PvuII do gene ER-alfa e a diminuição do risco de câncer de mama em asiáticos e não caucasianos. Essa diferença pode ser causada pela heterogeneidade genética entre diferentes etnias, ou foi conectado com a interação entre genes - como estudado a respeito de fenótipo CC -, o desequilíbrio de ligação entre locais de SNPs, regiões, ambiente de vida e estilos de vida. Existem diferenças significativas na distribuição do polimorfismo Pvu II em países europeus, asiáticos e africanos populações. A maioria dos fenômenos genéticos, como os naturais seleção, mutação, mudança aleatória, carona genética ou gene fluxo, pode causar grande quantidade de desequilíbrio de ligação, que também pode ocorrer em diferentes etnias ou populações. Além disso, a interação intergenética e a interação gene-ambiente podem também desencadear contribuições distintas do gene para a tumorigênese entre etnias diferentes.

A diferença na seleção dos controles pode levar a diferenças no estudo heterogeneidade. Portanto, este estudo conduziu uma análise de subgrupo baseada na fonte dos controles e os resultados ilustrados em subgrupos de base populacional, em vez de baseados em subgrupos hospitalares, havendo, então, uma associação significativa entre o polimorfismo PvuII do gene ER-alfa e diminuição do risco de câncer de mama. A morbidade do câncer de mama pode aumentar muito em hospitais controles no

futuro, o que pode provocar diferenças significativas entre diferentes subgrupos.

Em conclusão, esta meta-análise descobriu que o polimorfismo PvuII do gene ER-alfa participou do desenvolvimento e progressão do câncer de mama. No entanto, quanto maior o tamanho da amostra, mais informações precisas da amostra e mais rigorosas e razoáveis o desenho de estudo se tornam necessários no futuro para verificar de forma abrangente a associação entre o polimorfismo Pvu II do gene ER-alfa e o risco de câncer de mama. Portanto, uma análise abrangente de tamanho de amostra maior e informações de amostra são necessárias no futuro para obter mais conclusão precisa sobre a associação entre o polimorfismo PvuII do gene ER-alfa e a suscetibilidade ao câncer de mama (ZHANG *et al.*, 2018).

Já o papel da expressão de PD-L1 no câncer de mama permanece controverso. O ligante de morte programada 1 (PD-L1) tem sido investigado em vários tipos de câncer. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação da expressão de PD-L1 com aspectos clinicopatológicos variáveis, sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (SLD) no câncer de mama invasivo.

Foram incluídos 965 artigos das bases de dados CINAHL, Embase, PubMed e Scopus. Destes, 22 estudos abrangendo 6.468 casos de câncer de mama invasivo foram incluídos na revisão sistemática e 15 artigos foram incluídos na meta-análise. A expressão de PD-L1 foi associada à idade  $\geq 50$  anos, status linfonodal negativo, receptor de progesterona negativo, Ki67  $\geq 20\%$  e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)-negativo. A positividade de PD-L1 foi significativamente associada ao quadro clínico patológico características de prognósticos favoráveis e desfavoráveis. No entanto, o resultado clínico final foi associado

com menor SG e não teve associação significativa com a SLD.

O desenvolvimento da imunoterapia fornece um novo mecanismo de ação dentro da terapia sistêmica do câncer, em oposição aos tratamentos convencionais que não possuem selectividade tumoral e causam efeitos colaterais adversos. Estas terapias utilizam anticorpos monoclonais contra moléculas específicas que suprimem o sistema imunológico, como a proteína de morte celular programada (PD-1) e ligante de morte programada 1 (PD-L1). A ativação da via PD-1/PD-L1 leva à supressão de células T de resposta imunológica, minimizando estados de inflamação crônica e controlando o surgimento de doenças autoimunes. No entanto, as células tumorais podem usar esses pontos de verificação para inibir células T citotóxicas e escapar da ação do sistema imunológico. Quando reativadas, as células T podem iniciar a morte direta de células tumorais e a secreção de citocinas imunoestimuladoras. Nos últimos anos, vários inibidores de PD-L1 foram aprovados para tratar doenças malignas, incluindo, mas não limitado a melanoma, pulmão, rim e cânceres de bexiga. Muitos outros também estão em desenvolvimento com o objetivo de serem utilizados como novas terapias imuno-oncológicas do câncer.

O câncer de mama (CM) é um dos tumores malignos mais prevalentes em mulheres com alta taxa de mortalidade. No entanto, como os tumores de mama geralmente apresentam baixa carga de mutação e poucos linfócitos intratumoriais, o avanço da imunoterapia nesta população está atrasado. Nos últimos anos, estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a imunoterapia é um tratamento promissor para CM, especialmente CM triplo negativo. A adição de inibidores PD-1/PD-L1 à quimioterapia neoadjuvante aumentou a taxa de resposta patológica completa em pacientes com tumores

triplo-negativos. No cenário metastático, a adição desses inibidores aumentou a sobrevida livre de progressão e até mesmo a sobrevida global mediana de pacientes com doença peritumoral positiva para PD-L1.

Em uma recente revisão sistemática e meta-análise, a regulação positiva de PD-L1 foi associada com piores resultados clínicos em pacientes com CM, enfatizando a importância do PD-L1 como um marcador de prognóstico. No entanto, outra revisão sistemática mostrou que a expressão do PDL1 na determinação do prog-

nóstico em quimioterapia adjuvante e neoadjuvante foi controversa. Além disso, a análise imuno-histoquímica de PD-L1 não foi padronizada. Diferentes pontos de corte e tipos de células têm sido utilizados, e a região celular analisada (citoplasma ou membrana) não foi definida.

Estudos em andamento e novas revisões sistemáticas e metanálises são necessários para definir os critérios de positividade imuno-histoquímica para PD-L1 e sua associação com o curso clínico do CM (CIRQUEIRA *et al.*, 2021).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, T.R.M. *et al.* Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *Breast*. 2019 Dec;48:24-31. doi: 10.1016/j.breast.2019.08.001. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31476695.
- ANTONINI, M. *et al.* "Systematic Review of Nomograms Used for Predicting Pathological Complete Response in Early Breast Cancer." *Current Oncology*, vol. 30, no. 10, 16 Oct. 2023, pp. 9168-9180. doi:10.3390/curronc130100662.
- CIRQUEIRA, M.B. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Invasive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 3;13(23):6090. doi: 10.3390/cancers13236090.
- HACKSHAW A. EUSOMA review of mammography screening. *Ann Oncol*. 2003 Aug;14(8):1193-5. doi: 10.1093/annonc/mdg321.
- TUKIAMA, R. *et al.* Oncologic safety of breast reconstruction with autologous fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Apr;48(4):727-735. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.017
- ZHANG, Z.L. *et al.* Association between ER $\alpha$  gene Pvu II polymorphism and breast cancer susceptibility: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(17):e0317. doi: 10.1097/MD.00000000000010317.
- FIGUEIREDO, A.C.D. Consumo e gastos com psicotrópicos no Sistema Único de Saúde no estado de Minas Gerais: análise de 2011 a 2013. 63f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.