

Data de publicação: 1 de Outubro de 2020

Tratamento sistêmico associado a cirurgia vs tratamento sistêmico para Câncer de Mama Metastático

Glauce Romeiro de Almeida, Antonio Silvinato, Wanderley Marques Bernardo

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer entre as mulheres em todo o mundo⁽¹⁾. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama também é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres no país (excluídos os tumores de pele não melanoma). Para 2019, foram estimados 59.700 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 51,29 casos por 100 mil mulheres⁽²⁾.

Dos novos casos de câncer de mama diagnosticados no mundo a cada ano, aproximadamente 60% a 65% são receptores hormonais (RH) positivos, 20% a 25% são receptores para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) positivo e 15% a 18% são triplos negativos (receptor de estrogênio negativo, receptor de progesterona negativo, HER2-negativo). A expressão desses marcadores biológicos está correlacionada com o prognóstico e a resposta ao tratamento e, portanto, desempenha um papel importante nas decisões de tratamento⁽³⁾.

O prognóstico de um paciente é determinado pela extensão anatômica e pelas características patobiológicas de seu câncer, estabelecidas durante o estadiamento⁽⁴⁾. Quanto ao câncer de mama metastático, na apresentação inicial, a sobrevida média permanece em torno de 18 a 24 meses, podendo essa variação se estender até muitos anos. Esse grupo de pacientes geralmente é tratado com intenção paliativa, sendo assim, a cirurgia é reservada para o alívio dos sintomas. No entanto, essa abordagem provém de uma época prévia aos modernos avanços nos tratamentos sistêmicos e cuidados de suporte^(5,6).

O rastreamento mamográfico e outros exames com melhores tecnologias resultaram em menor quantidade de pacientes com doença inoperável e, principalmente, a introdução de novos tratamentos sistêmicos e terapias alvo mostraram uma melhora significativa da sobrevida entre pacientes com câncer de mama metastático na última década⁽⁵⁾. Dito isto, devemos salientar que o papel da cirurgia

no contexto do câncer de mama metastático, na apresentação inicial, permanece controverso^(5,6,7). Alguns pesquisadores postularam que o estresse fisiológico resultante da cirurgia sob anestesia geral promoveria a proliferação metastática, além disso, pensava-se que o tumor primário inibisse a angiogênese na lesão metastática. No entanto, essas teorias, contra a ressecção cirúrgica do tumor primário no cenário metastático do câncer de mama, foram baseadas em estudos com animais, sem parâmetros clínicos translacional para determinar até que ponto eles afetam a sobrevida^(6,7). Atualmente, a prática comum ainda é reservar a ressecção cirúrgica do tumor primário metastático a pacientes com sangramento, ulceração ou dor refratária. Neste contexto, a evidência de benefícios na sobrevida com a cirurgia do tumor primário tem sido conflitante^(8,9,10,11).

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é identificar o benefício e dano da terapia sistêmica mais cirúrgica no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, em comparação com apenas terapia sistêmica.

MÉTODO

A dúvida clínica é: qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa) e qualidade de vida, da terapia sistêmica mais cirúrgica no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático quando comparada à terapia sistêmica apenas?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente adulto com câncer de mama metastático;
2. Tratamento com terapia sistêmica mais cirúrgica comparada com terapia sistêmica apenas;
3. Desfechos – morte (qualquer causa); recorrência e qualidade de vida;
4. Excluídos os desfechos – intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

Revisão SISTEMÁTICA

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - (Breast Neoplasm OR Breast Neoplasms OR Breast Tumor OR Breast Tumors OR Breast Cancer OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (stage IV OR metastatic) AND (primary surgery OR Primary Tumor Resection OR Primary Tumor Surgery OR primary site treatment OR surgical resection) AND Random*; e na CENTRAL / Cochrane com a estratégia de busca - (breast cancer) AND (stage IV OR metastatic) AND (primary surgery OR surgery OR resection). A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de abril de 2020, sendo realizada revisão sistemática conforme recomendado pelos Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽¹²⁾.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte e eventos adversos (se disponíveis), variação na qualidade de vida entre os grupos e tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.

Os resultados serão expressos por meio da diferença da média (MD) ou SMD para resultados contínuos. Utilizamos o Hazard Ratio (HR) para resultados de tempo para evento e diferença de risco para resultados dicotômicos. O nível de confiança utilizado será de 95%.

Os resultados dos estudos incluídos serão meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽¹³⁾, sendo o HR a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica (análise de sobrevivência) desta avaliação. Utilizamos o método de variância inversa para estimar o tamanho do efeito combinado para os resultados e o modelo de efeitos aleatórios por padrão, como esperávamos heterogeneidade clínica ou metodológica, ou ambos, entre os estudos incluídos. A heterogeneidade foi inspecionada graficamente usando “forest plots” que exibem efeitos de estudos individuais com intervalos de confiança (ICs) de 95%. Quando apropriado, avaliamos a heterogeneidade entre os estudos usando a estatística χ^2 (considerando um valor de $p < 0,10$ como significativo). Também usamos a estatística I^2 como um guia aproximado para interpretar a magnitude da heterogeneidade: um valor de I^2 entre 30% e 60% era indicativo de heterogeneidade

Revisão SISTEMÁTICA



moderada, enquanto valores superiores a 50% foram considerados heterogeneidade substancial⁽¹⁴⁾. A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)⁽¹⁵⁾, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos morte e eventos adversos, e da presença de viés de publicação.

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 1044 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo 3 estudos (ECRs)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ de tratamento sistêmico mais cirurgia, no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, em comparação com apenas tratamento sistêmico. Os 3 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, para análise do texto completo. Os 3 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação, sendo que os motivos de exclusão estão disponíveis nas referências, figura 1 em ANEXOS.

A população incluída é de 714 pacientes com câncer de mama metastático, submetidas a cirurgia de mama associada a tratamento sistêmico (N = 356) comparada com terapia sistêmica apenas (N = 358), e seguidas para medir os desfechos morte, recorrência e qualidade de vida em um seguimento mediano de 23 a 40 meses (Tabela 1).

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

TABELA DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS					
Estudo	População (N)	Intervenção (N)	Comparação (N)	Desfecho	Tempo (me-diana meses)
Badwe, 2015	(N=350) Mulheres (idade média de 48 anos) na Índia, com câncer de mama metastático de novo estágio IV e com resposta à quimioterapia inicial (96%) ou que receberam terapia endócrina inicial (4%). Apenas 9 de 107 HER2+ receberam terapia alvo.	(N = 173) Mastectomia ou cirurgia conservadora da mama com dissecação completa dos linfonodos axilares (tratamento locorregional), seguida de tratamento pós-operatório padrão de RT na parede torácica ou na mama remanescente. Mulheres na pré-menopausa com menstruação após quimioterapia tiveram ablação ovariana (não recebida em 22% neste grupo e 33% do grupo controle). Tumores positivos para receptores hormonais receberam terapia endócrina após tratamento locorregional ou quimioterapia inicial até a progressão.	(N = 177) TS sem tratamento locorregional	Sobrevida global (SG) Sobrevida livre de progressão local (SLP local) Sobrevida livre de progressão distante (SLP a distancia)	Mediana 23 meses

Revisão SISTEMÁTICA

Soran , 2016	(N=274) Mulheres na Turquia com câncer de mama de novo estágio IV não tratado previamente. Terapia alvo para todos HER2+	(N = 138) Mastectomia ou cirurgia conservadora da mama com margens livres. Biópsia de LNS para pacientes com linfonodos clinicamente negativos. Esvaziamento axilar nível I e II exigido para pacientes LNS-positivo, pacientes com linfonodo clinicamente positivo e pacientes com LNS não identificados durante a cirurgia. Todas as mulheres tratadas com cirurgia conservadora de mama foram submetidas a RT de mama inteira 3-6 meses após a cirurgia; RT para mama, cadeias linfáticas regionais, parede torácica e sítio metastático por escolha do médico.	(N = 136) TS sem tratamento local/regional	SG SLP local	Mediana 40 meses
Fitzal , 2018 Interrompido prematuramente após 5 anos, por pobre recrutamento.	(N=90) Mulheres na Áustria com câncer de mama em estágio IV não tratado anteriormente. Terapia alvo aplicada em HER2+	(N=45) Lumpectomia ou mastectomia sem tumor nas margens, mais dissecação axilar nível I e II ou biópsia de linfonodo sentinela. RT realizada a critério do investigador, iniciada dentro de 6 meses após a cirurgia, mas não simultaneamente à quimioterapia TS incluiu quimioterapia, terapia anti-HER2 ou terapia anti-hormonal, a critério do investigador. T3 cancer em 22%.	(N = 45) TS Neste grupo sem cirurgia, foi realizada cirurgia local nos casos de progressão local, sangramento descontrolado ou problemas de feridas. T3 cancer em 7%.	SG SLP local SLP a distância Qualidade de vida	Mediana 37.5 meses

TS = terapia sistêmica, LNS = Linfonodo sentinela, RT = radioterapia

Em relação ao risco de vieses dos 3 estudos incluídos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, todos tiveram diferenças nas características prognósticas entre os grupos intervenção e controle que poderiam interferir nos resultados obtidos (ex. número de mulheres com menos de 55 anos, tumores ER-positivos e HER2-negativos, cT3, metástases ósseas únicas) e um estudo apresentou interrupção precoce (5 anos) por pobre recrutamento; podendo o risco global dos estudos ser considerado moderado (Tabela 2).

TABELA 2. DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO - TS + CIRURGIA versus TS									
RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS									
Estudo	Random	Alocação vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognósticas	Desfecho	Cálculo amostral	AIT	Interrupção precoce
B ad w e , 2015			na						
Soran , 2016			na						
Fitzal , 2018			na						

Descrição dos vieses dos estudos incluídos (**vermelho** = presença; **verde** = ausência; **amarelo** = risco de viés pouco claro); **AIT** = análise por intenção de tratamento; **na** = não aplicável

Todos os estudos avaliaram os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão local, assim como fizeram análise de subgrupos [por exemplo, local e número de metástases, status do receptor de estrogênio ou progesterona e status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)].

SOBREVIDA GLOBAL

Três ECRs⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ compararam a terapia locorregional mais TS (N = 356) versus TS apenas (N = 358) e não houve diferença significativa em relação a SG (HR: 0.93; IC95% 0.63 a 1.40; I² = 73%; evidência de qualidade muito baixa, rebaixada devido a limitações dos estudos, inconsistência e imprecisão, Figura 1 e Tabelas 3 e 4.

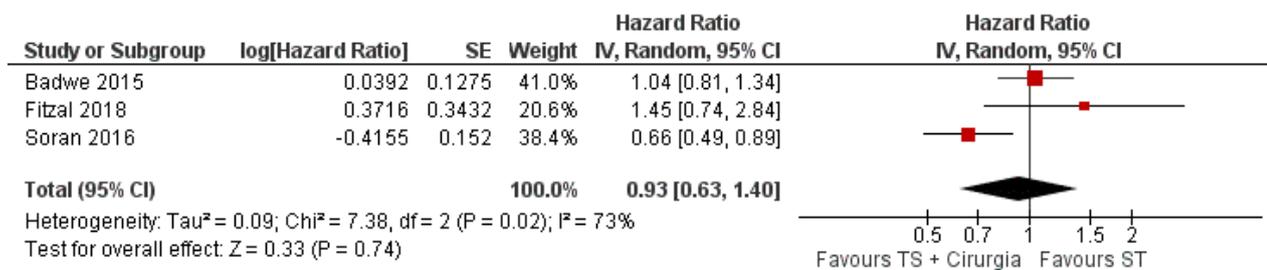


Figura 1. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.1 Sobrevida global.

SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Esses três ECRs⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ avaliaram também a sobrevida livre de progressão (SLP) local, incluindo um total de 714 pacientes, e não mostrou diferença significativa para a comparação terapia locorregional versus TS apenas (HR: 0.39; IC95% 0.11 a 1.45; I² = 84%; evidência de qualidade muito baixa, rebaixada devido a limitações dos estudos, inconsistência e imprecisão Figura 2 e Tabelas 3 e 4.

Dois estudos^(16,18) incluindo um total de 440 pacientes avaliaram a sobrevida livre de progressão a distância e o grupo que recebeu cirurgia da mama mais tratamento sistêmico teve um tempo mais curto para SLP a distância do que o grupo que recebeu tratamento sistêmico isolado (HR: 1.47; IC95% 1.15 a 1.87; I² = 0%; evidência de qualidade moderada, rebaixada devido a limitações dos estudos, Figura 2 e Tabelas 3 e 4.

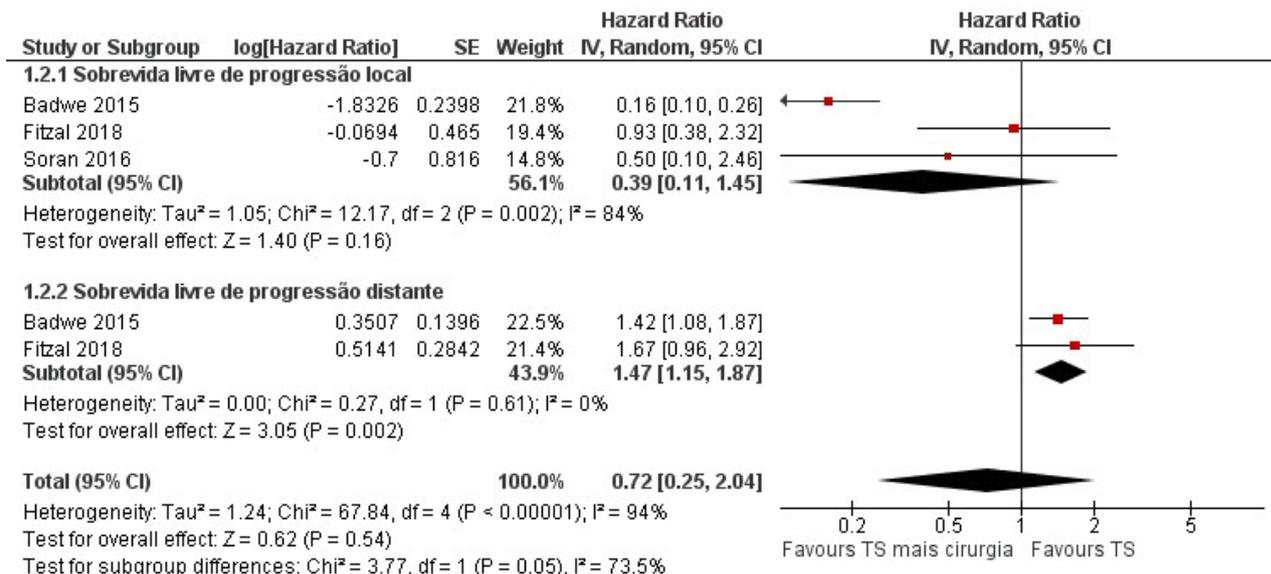
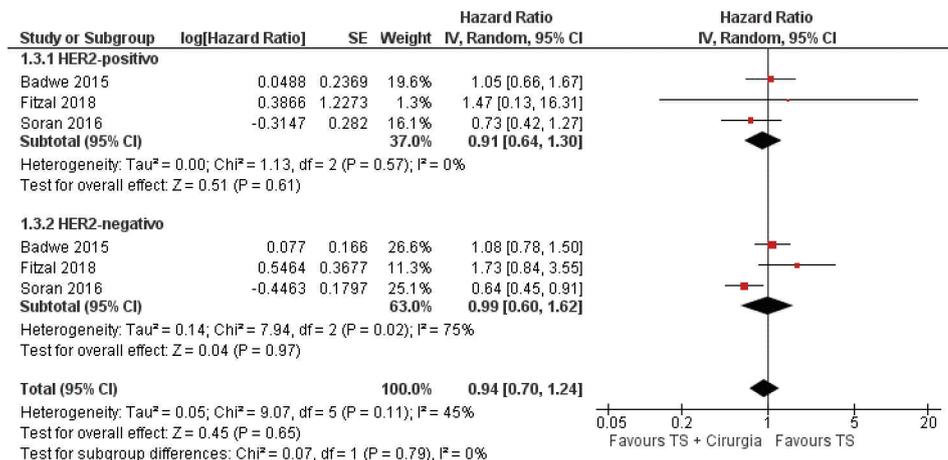


Figura 2. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.2 Sobrevida livre de progressão.

SOBREVIDA GLOBAL - HER2 STATUS (ANÁLISE DE SUBGRUPO)

Não houve diferença na sobrevida global entre os subgrupos HER2 positivo e HER2 negativo ($\text{Chi}^2 = 0,07$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,79$), $I^2 = 0\%$), sendo os resultados para HER2 positivo e negativo consistentes com a análise principal: HER2- positivo HR 0.91, IC95% 0.64 a 1.30, $I^2 = 0\%$, 3 estudos, 211 pacientes; HER2- negativo HR 0.99, IC95% 0.60 a 1.62, $I^2 = 75\%$, 3 estudos, 490 pacientes; Figura 3.

Figura 3. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.3 Sobrevida global - HER2 status.



SOBREVIDA GLOBAL - ER STATUS (ANÁLISE DE SUBGRUPO)

Não houve diferença na sobrevida global entre os subgrupos ER-positivo e ER-negativo ($\text{Chi}^2 = 0,01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,94$), $I^2 = 0\%$), sendo os resultados para ER-positivo e negativo consistentes com a análise principal: ER-positivo HR 1.01, IC95% 0.59 a 1.72, $I^2 = 76\%$, 3 estudos, 496 pacientes; ER-negativo HR 0.98, IC95% 0.72 a 1.33, $I^2 = 0\%$, 3 estudos, 233 pacientes; Figura 4.

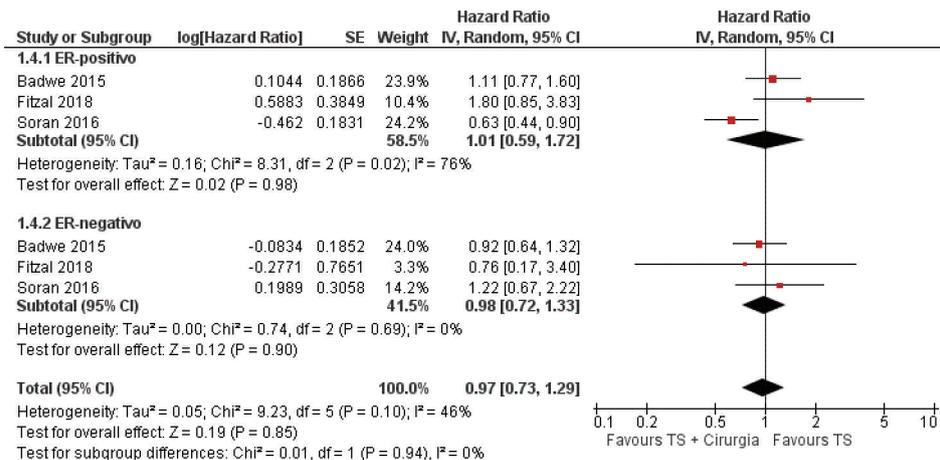


Figura 4. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.4 Sobrevida global – ER status.

SOBREVIDA GLOBAL – APENAS METÁSTASE ÓSSEA (ANÁLISE DE SUBGRUPO)

Para o subgrupo de mulheres com apenas metástase óssea, não houve diferença na sobrevida global avaliando operar e não operar o tumor primário da mama: HR 0,97 (IC 95% 0,58 a 1,62; 3 estudos; 260 mulheres; I² = 51%), Figura 5

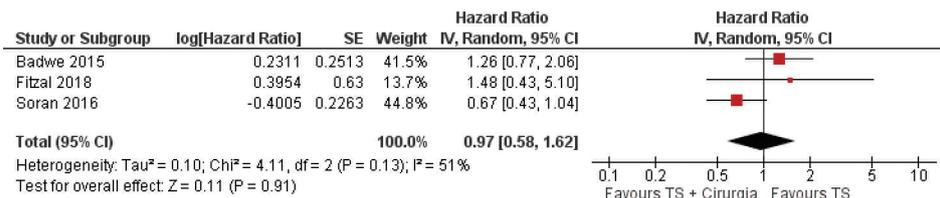


Figura 5. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.5 Sobrevida global – Apenas metástase óssea.

SOBREVIDA GLOBAL - NÚMERO DE METÁSTASES (ANÁLISE DE SUBGRUPO)

Apenas um ECR⁽¹⁶⁾ avaliou a possível relação do número de metástases (≤ 3 e > 3) com a sobrevida global. Não houve diferença na sobrevida global entre os subgrupos ≤ 3 e > 3 metástases ($\text{Chi}^2 = 0,07$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,79$)), sendo os resultados para ≤ 3 e > 3 metástases consistentes com a análise principal: ≤ 3 HR 1.16, IC95% 0.69 a 1.95, 89 pacientes; > 3 HR 0.98, IC95% 0.73 a 1.32, 261 pacientes; Figura 6.

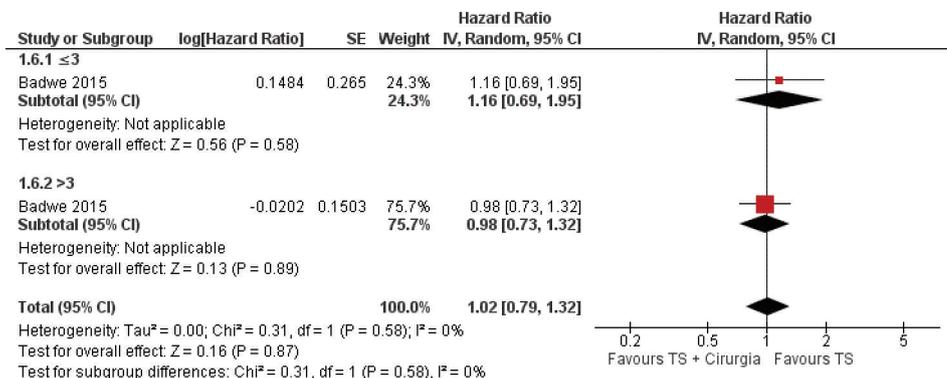


Figura 6. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.6 Sobrevida global - Número de metástases.

SOBREVIDA GLOBAL - SUBTIPOS MOLECULARES (ANÁLISE DE SUBGRUPO)

Um estudo⁽¹⁸⁾ avaliou a sobrevida global nos subgrupos moleculares luminal A e luminal B comparando a cirurgia mais TS versus terapia sistêmica apenas. Pacientes com câncer de mama luminal A apresentaram um pior desempenho após cirurgia inicial (HR 3.62, IC95% 1.25 a 10.50, 46 pacientes) e aqueles luminal B não apresentaram diferença significativa favorável à cirurgia (HR 0.26, IC95% 0.05 a 1.39, 12 pacientes), Figura 7.

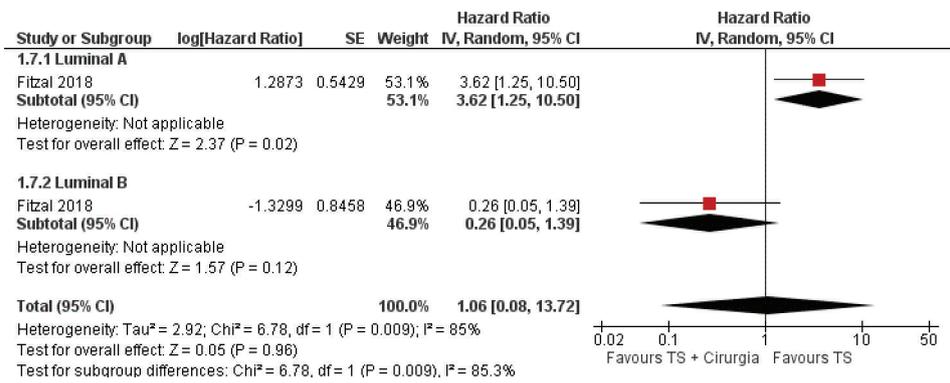


Figura 7. Forest plot da comparação: 1 Terapia sistêmica mais cirurgia versus terapia sistêmica, outcome: 1.7 Sobrevida global - Subtipos moleculares.

QUALIDADE DE VIDA

Um estudo⁽¹⁸⁾ teve como objetivo avaliar se a cirurgia leva a uma melhoria da qualidade de vida (QV) quando comparada à terapia sistêmica apenas, com base no questionário de QV da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Questionnaire (QLQ) C30 e no EORTC QLQ-BC23 questionário para pacientes com câncer de mama.

Trinta e quatro (76%) pacientes no braço cirúrgico e 41 (91%) no braço não cirúrgico foram incluídos nas análises de QV.

EORTC- QLQ C30 – Com o tempo (até 24 meses de acompanhamento), os pacientes de ambos os braços experimentaram melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na escala Global Health Status (p = 0.003), bem como na escala do funcionamento emocional. Houve piora estatisticamente significativa na escala de sintomas dispneia (p = 0,025) nos dois braços, mas sem relevância clínica.

EORTC- QLQ BR23 – Nos dois braços, houve melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante ao longo do tempo na escala perspectiva futura (p = 0,009) e na escala de sintomas mármios (p = 0,006). Houve piora dos sintomas nas escalas imagem corporal (p = 0,017), sintomas

da terapia sistêmica ($p < 0,001$) e perda de cabelo ($p < 0,001$), mas essas diferenças não tiveram relevância clínica nos dois braços.

Portanto, a cirurgia do tumor primário não melhora nem altera a QV dos pacientes com câncer de mama de novo estágio IV.

TABELA 3. SÍNTESE DOS RESULTADOS PARA OS DESFECHOS SG, SLPE E ANÁLISE DE SUBGRUPOS

Desfecho ou Subgrupo	Estudos	Método Estatístico	Efeito Estimado
1.1 Sobrevida global	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.93 [0.63, 1.40]
1.2 Sobrevida livre de progressão	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.72 [0.25, 2.04]
1.2.1 Sobrevida livre de progressão local	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.39 [0.11, 1.45] ^w
1.2.2 Sobrevida livre de progressão distante	2	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.47 [1.15, 1.87]
1.3 Sobrevida global - HER2 status	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.94 [0.70, 1.24]
1.3.1 HER2-positivo	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.91 [0.64, 1.30]
1.3.2 HER2-negativo	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.99 [0.60, 1.62]
1.4 Sobrevida global - ER status	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.97 [0.73, 1.29]
1.4.1 ER-positivo	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.01 [0.59, 1.72]
1.4.2 ER-negativo	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.98 [0.72, 1.33]

Revisão SISTEMÁTICA

1.5 Sobrevida global - Apenas metástase óssea	3	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.97 [0.58, 1.62]
1.6 Sobrevida global - Número de metástases	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.02 [0.79, 1.32]
1.6.1 ≤ 3	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.16 [0.69, 1.95]
1.6.2 > 3	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.98 [0.73, 1.32]
1.7 Sobrevida global - Subtipos moleculares	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.06 [0.08, 13.72]
1.7.1 Luminal A	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	3.62 [1.25, 10.50]
1.7.2 Luminal B	1	Hazard Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.26 [0.05, 1.39]

TABELA 4. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA OS DESFECHOS SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE PROGRESSÃO (GRADE)

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) até 2 anos (23 - 40 meses)	HR 0.93 (0.63 para 1.40)	714 (3 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	nenhum
Sobrevida livre de progressão a distância até 2 anos (23 - 40 meses)	HR 1.47 (1.15 para 1.87)	440 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	nenhum

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Características prognósticas diferentes entre os estudos que podem interferir nos resultados.

Fitzal, 2018 interrompido prematuramente após 5 anos, por pobre recrutamento.

b. Heterogeneidade estatística

c. IC95% (0.63, 1.40), incluindo o efeito nulo.

d. IC95% (0.11 a 1.45), incluindo o efeito nulo.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA GRADE

Em mulheres com câncer de mama metastático a cirurgia da mama (mastectomia: remoção de toda a mama, incluindo mamilo e aréola ou lumpectomia: remoção do tumor e tecido mamário em torno dele, mas preservando o mamilo e a aréola) combinada com tratamento médico (como quimioterapia e terapia hormonal) em comparação com tratamento médico sozinho: Não melhora a sobrevida global. Qualidade da evidência muito baixa;
Não melhora a sobrevida livre de progressão local. Qualidade da evidência muito baixa;
Encurta a sobrevida livre de progressão a distância. Qualidade da evidência moderada;
Não melhora nem altera a qualidade de vida. Qualidade da evidência muito baixa.

DISCUSSÃO

O câncer de mama metastático continua a ser uma doença incurável, apesar da melhora na sobrevida nas últimas décadas, em grande parte atribuída aos avanços nas opções de tratamento sistêmico, enquanto o papel da ressecção tumoral primária (RPT) nesse cenário ainda é controverso.

Com base nas evidências de três ensaios clínicos randomizados(16-18), não foi possível fazer conclusões definitivas sobre os benefícios e riscos da cirurgia mamária associada ao tratamento sistêmico para mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático.

Em um ECR⁽¹⁶⁾ realizado no Tata Memorial Hospital, na Índia, com 350 pacientes randomizados para cirurgia versus nenhuma cirurgia após quimioterapia, a sobrevida global mediana foi de 19,2 meses no grupo da cirurgia versus 20,5 meses no grupo sem cirurgia. Entretanto, as pacientes não receberam terapias sistêmicas de acordo com os subtipos de câncer de mama. As terapias direcionadas à anti-HER2 foram usadas em apenas 9% das pacientes com subtipo HER2-positivo e muito poucos pacientes com tumores ER-positivos receberam terapia hormonal.

O estudo MF07-01 da Turquia⁽¹⁷⁾ avaliou os efeitos prognósticos da cirurgia de mama como tratamento primário e observou-se que a cirurgia da mama pode prolongar a SG. No entanto,

Revisão SISTEMÁTICA

não foi possível confirmar que a cirurgia obtém uma melhora de 18% na taxa de sobrevida em três anos, de acordo com a análise pré-planejada.

O estudo randomizado de fase III ABCSG-28 (Áustria)⁽¹⁸⁾, é o terceiro a estudar prospectivamente a eficácia da cirurgia de mama em pacientes com metástases. Este estudo avaliou a cirurgia de mama para pacientes com câncer de mama de novo estágio IV, sem histórico de terapia sistêmica. Os pacientes foram alocados para cirurgia (cirurgia conservadora de mama padrão ou mastectomia, incluindo estadiamento axilar) mais terapia sistêmica ou terapia sistêmica sem cirurgia. Os pacientes foram estratificados de acordo com a classificação, status do receptor, status HER2, localização das metástases (metástases viscerais versus apenas ósseas) e terapia de primeira linha planejada. Como terapia sistêmica, a quimioterapia, terapia anti-HER2 ou terapia anti-hormonal foram administradas de acordo com os padrões locais, com esquemas incluindo medicamentos modernos e eficazes. O desfecho primário foi a SG e não foi demonstrado benefício com a RPT. Além disso, houve piora dos resultados dos pacientes com metástase a distância. Devido ao pobre recrutamento, este estudo foi interrompido prematuramente após 5 anos, quando apenas 90 pacientes foram inscritos, 45 em cada braço. A metanálise desses três ECRs⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ não mostrou benefício com melhora na SG, assim como, na sobrevida livre de progressão local com a ressecção do tumor primário (qualidade da evidência muito baixa), entretanto, indica uma sobrevida livre de progressão a distância mais curta com a cirurgia (qualidade da evidência moderada).

Não foram considerados conclusivos os resultados de análise de subgrupos dos estudos nesta revisão, devido ao risco de resultados falso-positivos, evitando o seguinte questionamento: será que efetivamente há importante diferença no efeito do tratamento ou trata-se de mera ocorrência ao acaso (em se considerando a ausência de prévia determinação da amostragem e consequente poder estatístico para tal diferença)?

REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability- Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology* 2017;3(4):524-48.
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer [<https://www.inca.gov.br>]
3. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35. PMID: 25524798
4. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast* 2019;44:113-119. PMID: 30738289
5. Colozza M, E. de Azambuja de E, Personeni N, et al., Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer, *Oncologist* 12 (2007)
6. Rashid OM, Takabe K. Does removal of the primary tumor in metastatic breast cancer improve survival? *J. Womens Health* 23 (2) (2014) 184-188.
7. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al., Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 16 (2015) 1380-1388.
8. Khan SA Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132 (4) (2002) 620-626.
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor, *Ann. Surg. Oncol.* 13 (6) (2006) 776-782.
10. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis, *Ann. Surg. Oncol.* 14 (12) (2007) 3345-3351.
11. Kandace P, McGuire SE, Rodriguez A, et al. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients, *Am. J. Surg.* 198 (2009) 511-515.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org.
13. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by

Revisão SISTEMÁTICA

Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

16. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-8. PMID: 26363985

17. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3141-3149. PMID: 29777404

18. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, Singer C, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIME Trial. *Ann Surg* 2019;269:1163-1169. PMID: 31082916

ESTUDOS EM ANDAMENTO

- NCT01242800
- NCT00941759
- NCT01242800 (ECOG2108)
- UMIN000005586 (JCOG1017)

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 1)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:

