SIMPÓSIO DE ATUALIZAÇÃO EM CÂNCER DE MAMA 2020

Organização: Acadêmicos Mauricio Magalhães Costa e Paulo Hoff.

Programa

Prevenção primária e rastreio do câncer de mama

Prof Luiz Henrique Gebirim
Hospital Pérola Byington - SP

Genética e câncer de mama?

Profa. Maria Isabel Achatz
Hospital Sírio e Libanês-SP

Como conciliar segurança e estética no tratamento cirúrgico

Prof. Vilmar Marques
Santa Casa SP e Presidente da Sociedade Brasileira
de Mastologia.

Biologia molecular e alvos terapêuticos

Prof. Filomena Carvalho
Professora Associada - USP

Terapia com drogas alvo. A cura é possível?

Prof. Gilberto Amorim
Onco D'Or, RJ

A importância dos grupos de pacientes

Sra. Luciana Holtz
Instituto Oncoguia, SP

Desafios na Jornada de pacientes com câncer de mama no Brasil

Prof Carlos Henrique Barrios
Hospital PUC-RS e Grupo Oncoclínicas

Breast Health Global Initiative

Prof. Ben Anderson
BHGI, Fred Hutchinson and World Health
Organization

A evolução da sociedade moderna, a industrialização e urbanização promoveram uma série de mudanças no comportamento feminino com repercussões biológicas, tais como: primeira menstruação mais precoce, menor número de gestações e mais tardias, menor tempo de amamentação e menopausa adiada. Fatores externos como agentes poluentes, anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, também estão relacionados com maiores riscos de desenvolvimento de doenças mamárias.

Câncer de mama é uma doença de origem multifatorial. Estão envolvidos a predisposição genética, estilo de vida e fatores ambientais. A grande maioria dos casos (75%) não tem histórico familiar, são chamados de esporádicos. Em 5% das pacientes há mutações dos gens que conferem, a estas famílias, um risco bem elevado de desenvolvimento de novos casos.

A grande arma que dispomos para combater esta ameaça à mulher é a prevenção, o diagnóstico precoce e o acesso ao tratamento adequado. A prevenção requer um estilo de vida saudável com dieta balanceada, controle de peso e prática de exercícios físicos regulares.

Verifica-se um aumento global da incidência de câncer de mama. Doença que foi sempre mais comum em países desenvolvidos, passou a ser frequentemente diagnosticada nos países latinos, asiáticos e, mesmo, africanos. Estima-se que serão diagnosticados, este ano, 2.088.000 novos casos no mundo, sendo 50% nos países de baixa e média renda; e que de cada 4 mortes por câncer de mama, 3 serão nestes países. Caracterizando o impacto da qualidade de assistência nos resultados.

Para o Brasil, em 2020, são esperados 66.000 casos novos de câncer de mama, um a cada 11 minutos, com um risco estimado de 61 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a maior prevalência nas regiões sul e sudeste. Há também um aumento em mulheres jovens.

A mamografia anual a partir dos 40 anos, ultrassonografia e, em casos selecionados, ressonância magnética, possibilitam diagnósticos cada vez mais precoces, determinando tratamentos conservadores com preservação da mama, cirurgias oncoplásticas, e consequentemente, melhores resultados estéticos e com maiores chances de cura. O diagnóstico tardio do câncer de mama leva a tratamentos mutiladores, onerosos e com resultados precários, levando muitas mulheres à morte precoce evitável, deixando em suas famílias, um vazio irreparável.

As principais estratégias para redução do risco são o rastreamento, mudanças de estilo de vida, quimioprevenção e cirurgia redutora de risco.

A realização de exercícios físicos e a mudança na dieta, são os fatores mais explorados nos estudos. Nas grandes metrópoles, tem-se observado maior sedentarismo e alimentação inadequada. A prática de exercícios diários, uma alimentação de baixa caloria, rica em verduras, frutas e vegetais, não fumar, não ingerir bebida alcoólica em excesso, manter-se dentro do peso ideal para sua idade, dormir bem, relaxamento e meditação são medidas simples que podem fazer toda a diferença.

Quimioprevenção é a utilização de medicamentos (agentes químicos naturais ou sintéticos) na reversão, bloqueio ou prevenção do surgimento do câncer em determinados grupos de risco. Medicamentos de quimioprevenção nunca devem ser usados sem a indicação de um especialista.

Os recursos cirúrgicos para redução de risco de uma mulher desenvolver o câncer de mama são mastectomia profilática ou adenectomia.

A mastectomia redutora de risco ou profilática é a remoção cirúrgica do tecido mamário. O benefício da cirurgia profilática varia segundo o risco de desenvolvimento da doença e está indicada, principalmente, para mulheres portadoras de mutações genéticas. Deve ser feita uma avaliação por equipe multidisciplinar — mastologista, oncologista, cirurgião plástico, psicólogo e geneticista — para definir se há indicação para a cirurgia, saber se a paciente está pre-

parada para um eventual resultado estético insatisfatório, definir a melhor técnica cirúrgica e melhor opção de reconstrução. É fundamental a seleção individualizada da paciente.

Mundialmente, recomenda-se que mulheres com patologias mamárias sejam tratadas em Centros de mama, onde seus casos serão decididos e acompanhadas, em todas as etapas do tratamento, por equipes multiprofissionais (mastologista, oncologista clínico, rádio-oncologista, patologista, radiologista, cirurgião plástico, enfermeiras, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogas, assistente social e farmacêuticas). Verificou-se que determinam maior agilidade, adesão ao tratamento, satisfação e produzem melhores resultados, com redução da mortalidade.

É muito importante que a sociedade através do governo, empresas privadas, ONGs e grupos de saúde promovam contínuo programa de educação comunitária e ofereçam à população condições de diagnóstico e tratamento adequado. Esta preocupação não é só humanitária, mas também econômica, considerando que aumenta cada vez mais o papel da mulher como chefe de família e participação no mercado de trabalho.

Palavras-chave: Câncer de mama, prevenção, rastreamento, oncogenética e tratamento.

SUMMARY

The evolution of modern society, industrialization and urbanization promoted a series of changes in female behavior with biological repercussions, such as: first menstruation earlier, fewer pregnancies and later, shorter breastfeeding and delayed menopause. External factors such as polluting agents, contraceptives and postmenopausal hormone replacement therapy are also related to increased risks of developing breast diseases.

Breast cancer is a multifactorial disease. Genetic predisposition, lifestyle and environmental factors are involved. The vast majority of cases (75%) have no family history, are called sporadic. In 5% of the patients there are mutations of the genes that give these families a very high risk of developing new cases.

The greatest weapon we have to combat this threat to women is prevention, early diagnosis and access to appropriate treatment. Prevention requires a healthy lifestyle with a balanced diet, weight control and regular physical exercise.

There is a global increase in the incidence of breast cancer. Disease that was always more common in developed countries, has now been frequently diagnosed in Latin, Asian and even African countries. It is estimated that 2,088,000 new cases will be diagnosed this year, 50% in low and middle income countries; and that of every 4 deaths from breast cancer,

3 will be in these countries. Characterizing the impact of quality of care on results.

In Brazil, in 2020, 66,000 new cases of breast cancer are expected, one every 11 minutes, with an estimated risk of 61 cases per 100,000 women, with the highest prevalence in the south and southeast regions. There is also an increase in young women.

Annual mammography from the age of 40, ultrasonography and, in selected cases, magnetic resonance imaging, allow for increasingly early diagnoses, determining conservative treatments with breast preservation, oncoplastic surgeries, and, consequently, better aesthetic results and with greater chances of cure. The late diagnosis of breast cancer leads to costly and mutilating treatments with poor results, leading many women to preventable early death, leaving an irreparable void in their families.

The main risk reduction strategies are screening, lifestyle changes, chemoprevention and risk-reducing surgery.

Physical exercises and changes in diet are the most explored factors in studies. In large cities, greater sedentary lifestyle and inadequate diet have been observed. Daily exercise, a low-calorie diet, rich in vegetables, fruits and vegetables, not smoking, not drinking alcohol in excess, staying within the ideal weight for your age, sleeping well, relaxation and meditation are simple measures that can make all the difference.

Chemoprevention is the use of drugs (natural or synthetic chemical agents) to reverse, block or prevent the appearance of cancer in certain risk groups. Chemopreventive drugs should never be used without the recommendation of a specialist.

Surgical resources to reduce a woman's risk of developing breast cancer are prophylactic mastectomy or adenectomy.

Risk-reducing or prophylactic mastectomy is the surgical removal of breast tissue. The benefit of prophylactic surgery varies according to the risk of developing the disease and is mainly indicated for women with genetic mutations. An evaluation by a multidisciplinary team — mastologist, oncologist, plastic surgeon, psychologist and geneticist — should be carried out to determine if there is an indication for surgery, to know if the patient is prepared for an eventual unsatisfactory aesthetic result, to define the best surgical technique and the best option reconstruction. Individualized patient selection is essential.

Worldwide, it is recommended that women with breast pathologies be treated in breast centers, where their cases will be decided and monitored, at all stages of treatment, by multidisciplinary teams (mastologist, clinical oncologist, radio-oncologist, pathologist, radiologist, surgeon nurses, nutritionists, physiotherapists,

psychologists, social workers and pharmacists). It was found that they determine greater agility, adherence to treatment, satisfaction and produce better results, with reduced mortality.

It is very important that society through government, private companies, NGOs and health groups promote a continuous community education program and offer the population conditions for diagnosis and adequate treatment. This concern is not only humanitarian, but also economic, considering that the role of women as heads of households and participation in the labor market is increasing.

Keywords: Breast cancer, prevention, screening, oncogenetics and treatment.

CÂNCER DE MAMA: PREVENÇÃO PRIMÁRIA E RASTREAMENTO

Luiz Henrique Gebrim, SP

Prevenção primária

O câncer de mama representa um dos principais problemas de saúde do mundo ocidental. É considerado doença complexa e multifatorial que sofre fortes influências de fatores genéticos e ambientais. Sua incidência cresce progressivamente e acomete mulheres cada vez mais jovens. Estima-se que, em 2020, sejam diagnosticados cerca de 66.000 casos novos e 11.300 óbitos pela

doença no Brasil (1). A prática regular da atividade física (30 minutos/dia) reduz entre 15 e 30% o risco de câncer de mama. Os estudos sugerem maior efeito benéfico em mulheres com idade inferior a 40 anos, possivelmente pela redução de estrogênio circulante e da obesidade (1).

O uso de drogas ou outras substâncias com o objetivo de prevenir o desenvolvimento do câncer é conhecido como quimioprevenção primária. O tamoxifeno, droga não esteroídica cujos efeitos colaterais mais comumente observados são fogachos (15%), alterações menstruais, nervosismo, depressão, aumento de peso, tromboembolismo, alterações visuais (catarata e retinopatia), endometriais (pólipo, hiperplasia e carcinoma) e hepáticas (elevação de transaminases) (2). Em estudo metaanalítico, o EBCTCG (1992) observou diminuição na incidência de recidiva local e morte, nas pacientes que utilizaram tamoxifeno, em 47 e 26%, respectivamente. A redução de câncer na mama contralateral foi de 13, 26 e 47%, respectivamente, entre as que receberam a droga durante 1, 2 e 5 anos. Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização do tamoxifeno para a redução da incidência do câncer de mama em mulheres com alto risco para a doença (2).

Apesar da eficácia, apenas 20% das mulheres de risco elevado aderem ao uso profilático da droga. Estudos recentes evidenciam que doses menores 5 e 10mg/dia são tão efetivas

como 20mg/dia. Esses resultados reafirmam nossos achados experimentais, demonstrando que doses de 5, 10 e 20mg/dia, promovem uma redução significativa nos índices de mitose, apoptose e da proliferação celular (3).

O raloxifeno, amplamente utilizado na terapêutica da osteoporose, apresenta-se tão efetivo quanto o tamoxifeno na redução do carcinoma invasor da mama em mulheres de alto risco para esta neoplasia. Observa-se também uma menor incidência de fenômenos tromboembólicos, sendo como alternativa viável utilizá-lo como redutor de risco para o câncer de mama.

Rastreamento mamográfico

Indubitavelmente a prevenção secundária ou rastreamento mamográfico, à partir dos 40 anos, aumentou a proporção de mulheres com tumores menores que 1cm (cerca de 70%). Consequentemente a terapêutica tornou-se menos agressiva, melhor resultado cosmético e cura em até 90% das pacientes.

Grande parte dos tumores diagnosticados pelo rastreamento mamográfico são hormônio-sensíveis (luminais A e B) e possuem crescimento lento o que possibilita diagnosticá-los no intervalo entre 1 ou 2 anos. Isso gera uma grande controvérsia nos programas de Saúde Pública da Europa, Canadá e recentemente países dos BRICS, questionando o impacto isolado do rastreamento na mortalidade pela maior eficiência do tratamento

sistêmico (hormônio e quimio) e principalmente pelo elevado custo do exame mamográfico e biópsias complementares necessárias. Vale ressaltar ainda que 10 a 15% dos carcinomas não são detectados pelos métodos de imagem, pelo rápido crescimento e resistência às diferentes formas terapêuticas.

No Brasil, cerca de 80% dos casos do Sistema Único de Saúde (SUS) são diagnosticados pelas pacientes na auto palpação (self detected câncer). O rastreamento pelo SUS nas regiões do Sul e Sudeste é ainda oportunístico atingindo menos de 40% das mulheres com idade superior a 50 anos. Nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste cerca de 60% dos tumores são avançados pela falta de acesso aos poucos Centros Secundários Especializados para realizar a biópsia ambulatorial dos nódulos palpáveis. Os 5.000 mamógrafos existentes são subutilizados. O tempo médio para diagnóstico e início do tratamento dessas pacientes supera 180 dias. O atendimento da rede primária é deficiente, faltam diretrizes e treinamento para o profissional da atenção primária da saúde triar as pacientes, havendo muitos encaminhamentos e exames impróprios com desperdício de recursos, retardando o diagnóstico do câncer nas pacientes com nódulos suspeitos (4).

Inúmeros estudos comprovam que a aquisição de mamógrafos não reduz a mortalidade em populações com predomínio de câncer avançado (5). É necessário implantar

um programa estratégico para detecção precoce baseado no exame clínico das mamas, rápida elucidação diagnóstica com acesso à terapêutica (cirúrgica, radioterápica e sistêmica). Estudo publicado em 2019 sobre a mortalidade em diferentes estratos sociais no Brasil no período de 2001 a 2014 estimou que o Brasil evitaria 7.500 mortes em 2012 se os tumores palpáveis do Estádio III (>5cm) tivessem sido diagnosticados no estágio II (entre 2 e 5cm) (5). Se nesse mesmo período o rastreamento mamográfico fosse implantado em 80% das mulheres, evitaríamos cerca de 2.500 mortes (5). Ressalte-se que a terapêutica dos casos avançados, além de mais onerosa, resulta em sobrevivência de apenas 38% das pacientes em 10 anos.

Conclui-se que o câncer de mama é multifatorial e de difícil prevenção. O diagnóstico precoce e o rápido acesso ao tratamento (locoregional e sistêmico) são as mais importantes estratégias para reduzir a mortalidade.

GENÉTICA, HEREDITARIEDADE E A SÍNDROME DE LI-FRAUMENI NO BRASIL

Maria Isabel Waddington Achatz, SP

O câncer hereditário pode ser identificado em cinco a 10% de todos diagnosticados atualmente. Esses tumores geral-

mente ocorrem em indivíduos que têm variantes patogênicas (ou mutações) em genes de predisposição hereditária ao câncer, que conferem o aumento de risco para o desenvolvimento da doença. A maior parte desses genes são genes supressores de tumor e genes de reparo do DNA que, quando alterados, levam à redução da produção adequada de proteínas que são fundamentais no controle da carcinogênese no organismo.

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) foi descrita pela primeira vez em 1969 como uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, rara e de alta penetrância. Na LFS clássica, o risco de câncer em crianças até os 10 anos de idade é de 20%. Até os 60 anos, estima-se que o risco seja de 90% nas mulheres e 73% nos homens, com uma incidência cumulativa geral de 50% aos 40 anos. Os critérios diagnósticos clínicos clássicos para a LFS foram descritos a partir da história pessoal ou familiar de um amplo espectro de cânceres de início precoce, incluindo sarcomas de partes moles e ósseos, câncer de mama na pré-menopausa, carcinoma adrenocortical e tumores cerebrais, entre outros cânceres. Portadores têm 50% de risco para o desenvolvimento de múltiplos tumores primários. Devido ao alto risco, o diagnóstico da LFS frequentemente gera um grande impacto psicológico e médico.

Variantes patogênicas germinativas no gene supressor de tumor, TP53, são identificadas em cerca de 70% de pacientes

com os critérios da LFS clássica. No Brasil, a síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é mais prevalente que em outras regiões do mundo devido à ocorrência de uma mutação fundadora, TP53 p.Arg337His (p.R337H) (NC_000017.9: c.1010G> A), presente em 0,3 % das populações do Sul e Sudeste. No início dos anos 2000, 45 indivíduos com história familiar de câncer que preenchiam os critérios clínicos de Chompret para a LFS (Chompret *et al.* 2001) foram identificadas em um centro de câncer em São Paulo. A realização do teste genético para sequenciamento do gene TP53 detectou seis dos 45 indivíduos com a variante p.R337H. Análises subsequentes de membros dessas famílias indicaram que a mutação segregou com risco de câncer (Achatz et al. 2007). O espectro de cânceres que ocorrem em portadores de p.R337H se assemelha ao de portadores de mutações clássicas, incluindo sarcomas de partes moles, câncer de mama de início precoce, cânceres do sistema nervoso central e carcinoma adrenocortical.

A variante p.R337H TP53 confere um risco de câncer ao longo da vida distinto do das variantes patogênicas de TP53 que ocorrem no domínio de ligação ao DNA. Os portadores têm um risco de câncer ao longo da vida de 80% em mulheres e de 47% em homens. O câncer de mama é a doença maligna mais comum diagnosticada na LFS no Brasil. Nos portadores de p.R337H, a média de idade para o desenvolvimento do

câncer de mama é de 40 anos, e no LFS clássico, 32 anos. No Sul do Brasil, em uma coorte de 815 mulheres que desenvolveram câncer antes dos 45 anos verificou-se a prevalência do p.R337H TP53 em 12,1% dos casos. São resultados que sugerem que a herança do p.R337H pode contribuir para um número significativo de casos de câncer de mama no Brasil.

As diretrizes atuais para o rastreamento de portadores da LFS são direcionadas à redução de risco e à detecção precoce de tumores. O protocolo de Toronto, que incorpora ressonância magnética de corpo inteiro rápida, entre outros exames, foi associado a uma melhor sobrevida para os pacientes portadores, permitindo a identificação de lesões precoces e novos cânceres primários que podem ser tratados com intenção curativa. Esse exame deve ser realizado anualmente desde o momento do diagnóstico, mesmo em crianças portadoras e mostrou-se especialmente eficaz na detecção precoce de sarcomas de partes moles e ósseos. Além disso, os pacientes devem ser submetidos a uma ressonância magnética dedicada de crânio, com contraste, no momento da primeira série de exames. Frente ao risco de câncer de mama em mulheres, há indicação da realização da ressonância magnética das mamas anualmente a partir dos 20 anos de idade. Além disso, a cada 2 a 5 anos, preconiza-se a realização de endoscopia e colonoscopia, a partir dos 25 anos. Exames

bioquímicos também são indicados, assim como avaliação dermatológica anual. Em crianças, devem ser feitos, a cada 3-4 meses, por meio de exame físico, exames bioquímicos em busca de lesões na glândula adrenal, assim como ultrassonografia de abdome.

Atualmente, no Brasil, o teste genético para mutação TP53 é indicado para famílias que preenchem os critérios clínicos da LFS, incluindo todos os casos de câncer de mama diagnosticados com menos de 35 anos, independentemente da história familiar. Estratégias eficazes de triagem para LFS representam um grande desafio devido ao amplo espectro de tumores e às idades variáveis de início. Dada a suspeita de alta prevalência populacional da mutação fundadora no Brasil e o problema de saúde pública que pode constituir, o melhor conhecimento de sua prevalência, bem como o manejo eficaz de estratégias custo-efetivas dedicadas à população brasileira, são fundamentais e deveriam ser implementados amplamente.

COMO CONCILIAR SEGURANÇA E ESTÉTICA NO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Vilmar Marques de Oliveira, SP

O tratamento do câncer de mama baseia-se, na sua essência, em sua remoção cirúrgica com margem de segurança, que consiste na remoção de tecido são ao seu redor. E por

séculos este tratamento teve apenas o cunho oncológico, não se preocupando com os resultados estéticos necessários para restituir a forma da mama, tão importantes para a restituição da qualidade de vida das pacientes acometidas por esta enfermidade.

Desde a década de oitenta do século passado com as publicações de Umberto Veronesi e Bernard Fisher as cirurgias conservadoras passaram a ser usadas de forma rotineira para o tratamento do câncer de mama naquelas pacientes com tumores iniciais de mama, propiciando a estas pacientes resultados estéticos mais favoráveis, entretanto, longe do ideal em relação às deformidades e simetrias.

Quando da realização de cirurgias conservadoras, a remoção de volumes superiores a 10% do volume mamário nos quadrantes mediais e a 20% nos quadrantes laterais, determina, de forma geral, resultados estéticos insatisfatórios quando da não aplicação de técnicas apropriadas de reparação. Ao conjunto destas técnicas cirúrgicas, visando o tratamento do câncer de mama e a restituição simultânea da forma e simetria mamária, que pode ser aplicada às cirurgias radicais ou conservadoras, denominamos de oncoplastia.

Então a oncoplastia veio para propiciar, frente a radicalidade de uma cirurgia mamária que não iria propiciar um bom resultado estético, um resultado cosmético satisfatório, sendo que para tal o cirurgião deve possuir conhecimentos cirúrgicos que vão desde um

simples remodelamento glandular, como nas técnicas de round block, passando pelas técnicas de mamoplastia com seus diversos pedículos areolados e não areolados e os retalhos miocutâneos.

Por mais que não seja o escopo do procedimento, quando empregamos técnicas oncoplásticas para o tratamento conservador do câncer de mama, de forma geral, ressecamos um maior volume tecidual, temos uma taxa de margens positivas menor e uma taxa de re-excisão inferior àquelas observadas nas cirurgias conservadoras clássicas, como bem demonstrado por Albert Losken em 2014. Neste mesmo estudo foi demonstrado que as taxas de complicações e recidivas locais eram inferiores nas cirurgias oncoplásticas. E o mais importante, que o grau de satisfação das pacientes com o resultado estético era maior.

Estudos mais recentes corroboram estes dados e mostram que a cirurgia oncoplástica não apenas entrega um resultado estético superior, mas como também proporciona uma taxa de reoperação inferior por margens positivas àquela observada nas cirurgias conservadoras clássicas.

Estudo conduzido no Instituto Europeu de Oncologia, e publicado em 2008, após um seguimento médio de 70 meses, mostrou que o emprego da reconstrução mamária de forma imediata não comprometeu a sobrevida global e a sobrevida livre de doença destas pacientes. Mostrando que estes procedimentos são seguros e que nós não

podemos nos furtar a oferecer a reconstrução mamária imediata às pacientes submetidas à mastectomia.

E agora, neste ano de 2020, foi publicada uma revisão sistemática mostrando que as pacientes submetidas a mastectomia com reconstrução ou cirurgia conservadora apresentam um desempenho melhor nos questionários de qualidade de vida (Health-Related Quality of Life) do que aquelas submetidas à mastectomia, mostrando a importância de estarmos ofertando sempre o melhor resultado estético para as nossas pacientes.

Assim, a cirurgia oncoplástica é um procedimento seguro, que não apresenta uma maior taxa de complicação, que determina uma menor taxa de reabordagem por margens positivas, não compromete a sobrevida global e sobrevida livre de doença e, o mais importante, oferece uma melhor qualidade de vida às nossas pacientes.

BIOLOGIA MOLECULAR E ALVOS TERAPÊUTICOS EM CÂNCER DE MAMA

Filomena Marino Carvalho, SP

O câncer de mama corresponde a grupo heterogêneo de doenças, com 17 tipos histológicos distintos e inúmeras variantes. Os dois tipos histológicos mais frequentes, o denominado tipo não especial (antigo ductal invasivo) e o carcinoma lobular infiltrativo,

respondem por cerca de 90% de todos os tumores e comportam lesões dentro de amplo espectro biológico, exigindo critérios para estratificação e manejo terapêutico. A AJCC (American Joint Committee on Cancer) em sua 8ª. edição de 2017, incorporou ao estadiamento anatômico os seguintes biomarcadores para o câncer de mama: receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER2 e, para os casos de estágio inicial, receptor hormonal-positivos/HER2-negativos, o escore de recorrência baseado no Oncotype, teste molecular com 21 genes relacionados a maior risco. Os biomarcadores básicos, ou seja, receptores hormonais e HER2, nos permitem identificar o grupo de carcinomas candidatos ao bloqueio hormonal, assim como aqueles com alvo para a terapia anti-HER2.

Um grande passo na compreensão dos carcinomas mamários ocorreu com a identificação dos subtipos moleculares intrínsecos determinados pelo padrão de expressão gênica. Foram estes: luminal (aparato molecular de células epiteliais da luz ductal), HER2 (células da luz com superexpressão deste oncogene) e basal (perfil de células tronco e/ou células basais, pouco diferenciadas). Centenas de genes foram utilizados nesta classificação no ano 2000, mas estes perfis podem hoje serem identificados a partir da expressão de 50 genes através do teste PAM50.

Apesar da aproximação entre os perfis moleculares intrínsecos e o perfil imunois-

toquímico de acordo com a expressão de receptores hormonais e HER2, eles não se equivalem totalmente. Entre os carcinomas receptor hormonal-positivos, 57% (alta proliferação celular) e 78% (baixa proliferação celular) correspondem ao tipo molecular luminal. Os HER2 positivos são em 75% do tipo molecular HER2-enriquecido. Os carcinomas triplo-negativos (receptores hormonais e HER2 negativos) são basais em 78% das vezes. De qualquer maneira, é o perfil imunoistoquímico que, primariamente, nos orienta em relação ao manejo terapêutico.

Os carcinomas receptores hormonal-positivos se apresentam em amplo espectro de positividade do receptor de estrogênio, desde casos com 1-10% de células positivas (baixa expressão) até aqueles difusamente positivos, o que impacta na chance de controle da doença por bloqueio hormonal. Tumores com baixa expressão de receptores hormonais e alta atividade proliferativa (medida por mitoses, Ki-67 ou teste molecular) tendem a ter maior risco de recorrência e benefício com quimioterapia. Alguns tumores desenvolvem resistência ao bloqueio hormonal, determinada por vários fatores, entre os quais mutações nos genes PIK3CA (via de sinalização intracelular) e no ESR1 (receptor de estrogênio).

Os carcinomas HER2-positivos se caracterizam por superexpressão da proteína HER2 na membrana e/ou amplificação do gene HER2, detectáveis, respectivamente, por imu-

noistoquímica e testes de hibridização “in situ”. A proteína transmembrana HER2 faz parte da família HER (Human Epidermal growth factor Receptor) com atividade tirosino-quinase e que atua em dímeros com ativação de vias intracelulares que estimulam a proliferação celular e angiogênese e inibem a morte celular programada (apoptose). A terapia anti-HER mudou a história deste grupo de tumores, potencialmente extremamente agressivos e hoje curáveis. Inicialmente o anticorpo monoclonal trastuzumabe, que bloqueia a porção extracelular do HER2 na membrana, foi utilizado. Outras drogas vieram e continuam a chegar, como, por exemplo, as que bloqueiam a dimerização (Pertuzumabe), a atividade tirosino-quinase (Lapatinibe, Neratinibe) e as que podem levar antibióticos no interior das células (TDM1). É possível hoje identificar os casos com maior ou menor chance de responder à terapia anti-HER para estratégias diferenciadas de tratamento. Tumores com maior sensibilidade ao tratamento, ou seja, com maior chance de se obter resposta patológica completa, são aqueles receptor hormonal-negativos, do subtipo molecular intrínseco HER2-enriquecido, com sinais de ativação imune e aqueles com alta expressão da proteína HER2. Tumores com possível resistência ao tratamento correspondem aos carcinomas com co-expressão do receptor de estrogênio, mutação do PIK3CA, heterogêneos quanto a expressão de HER2 ou com baixa amplificação do HER2.

Os carcinomas triplo-negativos, até então sem alvos terapêuticos e tendo como única ferramenta de tratamento a quimioterapia com resultados ruins, têm sido hoje melhor definidos através de distintos perfis moleculares que caracterizam diferentes vias de sinalização intracelulares passíveis de alguma forma de bloqueio. São estes o Basal1 (vias de reparo do DNA), Basal2 (vias de fatores de crescimento), Mesenquimal (ativação epitélio-mesênquima) e Luminal androgênico (sinalização androgênica). Estes subtipos, sobretudo o Basal1, podem vir associados a ativação do sistema imune, caracterizados por intensa infiltração linfocitária na área tumoral (TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes). Tumores com assinatura imune ativada são aqueles com maior possibilidade de resposta a imunoterapia com bloqueadores de moléculas de controle imunológico, ou seja, anti PD-1 e anti-PD-L1. O ligante PD-L1 é induzido pelo aumento na população de linfócitos citotóxicos ativados na resposta imune e tem como objetivo desativar a função citotóxica dos linfócitos. As drogas utilizadas no tratamento permitem que a ação citotóxica dos linfócitos se mantenha. A imunoterapia representa um dos maiores avanços no tratamento deste grupo de tumores extremamente agressivos e que começam a ser desarmados. Como biomarcadores da ativação imune temos os TILs, subtipos de TILs (por exemplo CD8+), a expressão imunoistoquímica de PD-L1, assinaturas imunes e a carga mutacional tumo-

ral (TMB). Com o advento de outras opções de tratamento, outros biomarcadores podem vir a ser incorporados no tratamento dos carcinomas mamários mais agressivos, como a pesquisa imunoistoquímica de TROP2, uma molécula implicada na transição epitélio-mesênquima, expressa em carcinomas mamários, alvo de terapia específica.

TERAPIA COM DROGAS ALVO. A CURA É POSSÍVEL?

Dr. Gilberto Amorim, RJ

O câncer de mama (CM) vem passando por uma revolução nos últimos anos, com avanços inequívocos na área da cirurgia, radioterapia, oncologia, cirurgia plástica, genética, com resultados oncológicos e cosméticos superiores, reduzindo a morbidade e a mortalidade e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

A compreensão da biologia tumoral e o entendimento de que são “muitas doenças” e não apenas uma só, faz com que tratamentos mais personalizados sejam desenvolvidos para os diferentes subtipos, a saber: os tumores luminais, os que expressam fortemente o oncogene HER2-neu e os triplo negativos.

Mesmo na doença metastática tem ocorrido avanços. No passado com terapias convencionais como quimioterapia (QT) e anti-hormônios como tamoxifeno, etc um

pequeno grupo de mulheres, cerca de 4-5% já alcançavam uma remissão prolongada, mesmo após 20 anos de seguimento... estariam essas pacientes curadas do câncer de mama metastático? (6)

Um dos maiores “cases” de sucesso no tratamento do CM nos últimos 20 anos é o das pacientes HER2 positivo. Desde a descrição de que essas pacientes tinham uma sobrevida pior (7) pelo grupo do Dr Dennis Slamon em 1987 até a chegada do Trastuzumabe (T: anticorpo monoclonal anti-HER2) foram cerca de 11 anos nos EUA. Usamos T em conjunto com QT no Brasil desde 2000, e na adjuvância desde 2005 após vários estudos identificarem uma redução do risco de recidiva e morte de cerca de 35-50% (8). Benefícios tão robustos com T fizeram com que a OMS reconhecesse T como um dos Medicamentos Essenciais em 2015 tanto na doença metastática como no CM inicial. Infelizmente no Brasil o SUS só reconheceu esse benefício e passou a fornecer T para a adjuvância em 2013 e para as metastáticas só em 2018/2019, o que pode ter custado a vida de milhares de brasileiras. E para aumentar a sobrevivência dessas pacientes um segundo anticorpo o Pertuzumabe passou a ser incluído junto com QT e T, levando a sobrevida global mediana para 56 meses, e quase 40% das pacientes não tinham progredido mesmo após 6 anos. (9) Nos últimos anos temos observado um refinamento dos protocolos em neo(adjuvância) e é interessante destacar

como mais de 90% das pacientes mesmo após anos de seguimento continuam sem evidências de recidiva. Estarão elas curadas? Mesmo em pacientes HER2 positivo que fazem QT com T/TP e não atingem resposta patológica completa podemos reduzir o risco de recidiva em cerca de 50% com a adição de T-DM1, moderno anticorpo conjugado droga – CAD (no caso com a droga Emtansina) no pós-operatório (10). Apesar destes avanços uma parcela das pacientes vai ter progressão de doença e novas moleculares têm se mostrado muito promissoras, em especial o Trastuzumabe-Deruxtecan, que consegue liberar esta QT extremamente ativa que é o Deruxtecan que seria inviável ser infundida de forma isolada. Ao ser conjugada com o T, o complexo é internalizado e após a liberação da molécula pelo lisossomo, faz com que mesmo em doenças mais resistentes seja possível aumentar a sobrevivência das mesmas, com um expressivo número delas sem progressão mesmo após 2 anos, a ponto da sobrevida global mediana nem ter sido atingida (11). Quantas dessas estarão curadas?

Já para as pacientes triplo negativo, o cenário da terapia biológica é mais árido. Mas avanços tem ocorrido nos últimos 2 anos, em especial com a chegada da imunoterapia, ainda que para um subgrupo limitado de pacientes. O CM não é nada imunogênico, mas se algum sub-grupo o é, são as pacientes triplo negativo que expressam a proteína PD-L1 seja nos linfócitos que infiltram os tumores ou

metástases seja nas próprias células tumorais. Essa expressão ocorre em cerca de 40-60% das pacientes e é como se o sistema imune estivesse bloqueado impedindo o controle do avanço das metástases. Por isso imunoterápicos como Atezolizumabe e o Pembrolizumabe, inibidores de PD-L1 e PD-1, tem apresentado os melhores resultados. Turbinar o próprio sistema imune, permitindo que a QT funcione melhor é a saída. Mesmo na doença metastática a adição de Atezo no estudo Impassion 130 aumenta significativamente a sobrevida global em 7 meses quando adicionado à QT nab-paclitaxel, sendo que 36% das pacientes estavam vivas mesmo 3 anos após (12). Importante ressaltar que essas pacientes têm sobrevida global muito curta com tratamentos antigos, portanto este resultado é sim clinicamente relevante. Na neoadjuvância, a adição de Pembro aumenta de forma muito relevante a resposta patológica completa (RPC), o que para muitos é um “surrogate marker” de aumento de sobrevida global. Neste estudo, o Keynote 522, QT com Pembro levou a 80% de pacientes (com alta expressão de PD-L1) alcançarem a tão sonhada RPC, mas mesmo pacientes com menor expressão tiveram benefício muito robusto com a adição da Imuno à QT. Esse benefício é tão significativo que já se observa menos recidivas no pós-operatório no grupo tratado com algumas poucas doses de imuno (13).

Nem só de medicações modernas e inovadoras vive a oncologia, a questão dos linfócitos que infiltram o tumor (TILs na sigla em

inglês) tem sido revisitada. Alguns CM triplo-negativo têm essa característica facilmente acessada na biópsia por um patologista experiente e só a grande presença de TILs já confere um prognóstico melhor independente das terapias recebidas, biológicas ou não a ponto de mais de 80% delas estarem sem recidiva após 9 anos se axila negativa e mais de 60% se 3 ou mais linfonodos comprometidos. Na ausência de TILs esse número cai para cerca de 70 e 30% respectivamente (14).

Novos alvos terapêuticos em CM triplo negativo são necessários e um dos mais promissores é TROP2. TROP-2 é uma glicoproteína identificada na superfície de várias células, mas está superexpresso em vários tumores, em especial no CM triplo negativo, regulando o crescimento celular, invasão e várias vias de sinal intracelular. Temos um CAD que combina um metabólito muito potente de Irinotecan, o SN-38, também conhecido como Govitecan e um anticorpo humanizado anti-TROP2 o Sacituzumabe. Na última ESMO conhecemos os resultados da fase 3 em doença refratária, e S-G dobrou a sobrevida global dessas pacientes com metástases resistentes em média à 4 tratamentos anteriores, com 25% delas vivas sem progressão mesmo após 2 anos (15).

Concluindo:

1. O entendimento da biologia molecular e a identificação de alvos terapêuticos relevantes e o posterior desenvolvimento de terapias alvo-específicas é fundamental;

2. Nem só de sucessos vive a oncologia, vide as promessas” com terapias biológicas curativas como os anti-angiogênicos como o Bevacizumabe;
3. O entendimento da via do HER2 e a persistência no desenvolvimento de novas drogas capazes de mudar a história de muitas mulheres é incrível, mas como melhorar os resultados já muito bons que conseguimos com Trastuzumabe, Pertuzumabe, T-DM1? Que venham Deruxtecan, Tucatinibe e outros!
4. Já sabemos que Imunoterapia não é para todas no CM triplo negativo... como achar corretamente as pacientes PD-L1 positivas e melhorar (“hot tumors”) os resultados com Imuno? Quais são os novos alvos fora da imuno? TROP-2 é bastante promissor...que venha o Sacituzumabe Govitecan...
5. Estamos curando mais mulheres, mas como ampliar o acesso com equidade, a que custo de toxicidades físicas e financeiras para a sociedade e operadoras?... como diminuir o abismo que vai sendo ampliado SUS-Saúde Suplementar? Que venham mais Parcerias-Público-Privadas, mais biossimilares, mais “risk-sharing”.que se discuta mais “valor” entregue pelo tratamento e não apenas o custo.

COMBATE, CONTROLE E CUIDADO DO CÂNCER DE MAMA E A EXPERIÊNCIA DO

INSTITUTO ONCOGUIA

Luciana Holtz de Camargo Barros, SP

Receber o diagnóstico de um câncer de mama não é fácil, mas com informação de qualidade e apoio pode ser mais leve e menos dolorido. É dessa forma que há mais de dez anos o Instituto Oncoguia ajuda pacientes com câncer por meio de diferentes iniciativas e projetos.

O envolvimento com o câncer de mama começou com muita capacitação e troca de aprendizados com a ONG americana Susan Komen for the Cure e é hoje uma importante frente do trabalho do Oncoguia, que conta com projetos liderados por sobreviventes e por muitas pacientes voluntárias. Afinal, são mais de 66 mil mulheres afetadas pela doença todos os anos, segundo estimativas do INCA.

Infelizmente, apesar dos números, as barreiras e os desafios ainda são muitos.

- **Antes do diagnóstico – desafio das mulheres**

Questões culturais, sociais, estruturais e de políticas públicas, infelizmente ainda impactam no cuidado com a saúde da mulher e interferem, principalmente, na adesão aos exames de rastreamento e, consequentemente, no diagnóstico precoce do câncer de mama.

Alguns exemplos são a desinformação, preconceitos da própria mulher e também de seus companheiros que, muitas vezes impedem que elas procurem um médico, mitos como

“quem procura acha” e, portanto, melhor não procurar, além de questões mais práticas como a distribuição desigual de mamógrafos no Brasil que impedem o acesso aos exames a muitas mulheres em certas regiões do País.

O Oncoguia destaca que todos esses itens precisam ser trabalhados para melhorar o cenário de câncer de mama no Brasil, que, infelizmente, ainda tem muitos diagnósticos tardios.

- **Após o diagnóstico – desafio das pacientes**

Algumas barreiras mais frequentes são a demora entre a mulher identificar algum sinal ou sintoma suspeito e ter acesso a um especialista e/ou a exames de diagnóstico, como a mamografia, o acesso a biópsia para conclusão do diagnóstico e também o acesso ao primeiro tratamento.

Leis como as dos 30 e dos 60 dias, que determinam prazo máximo para realização de exames e início de tratamento após suspeita e diagnóstico do câncer, consecutivamente, são grandes conquistas da sociedade civil e possibilitam uma maior visibilidade ao problema. No entanto, há ainda muitos casos em que é preciso “brigar” para fazer a lei valer, além de se trabalhar e ouvir todos os envolvidos para que as ações sejam sustentáveis e efetivas a longo prazo.

Outros desafios pós-diagnóstico são questões trazidas pela convivência com o câncer. A frequente desigualdade entre SUS e Saúde Suplementar, e dentro do próprio

Sistema Único de Saúde, como demonstrou o Oncoguia com o estudo “Meu SUS não é igual ao seu”, aponta que o acesso a tratamentos é desigual dependendo do centro de tratamento.

A falta de recursos multidisciplinar também é um desafio, principalmente para as mulheres com câncer de mama metastático que precisam de abordagens mais amplas, como controle da dor, por exemplo, em seus tratamentos.

Todas estas questões estão presentes nos planos do Oncoguia e, dessa forma, o instituto trabalha com algumas frentes de ações e projetos para ajudar essas mulheres e pacientes com a doença.

- **Campanhas de conscientização**

Muito além do famoso Outubro Rosa, o Oncoguia atua diariamente, o ano todo, com campanhas on-line e off-line de conscientização sobre a saúde da mulher e de atenção a diferentes tipos de câncer.

- **Apoio ao paciente**

O instituto conta com canais de apoio, acolhimento e orientação ao paciente e a seu familiar. Estas pessoas podem procurar ajuda pelo Canal Ligue Câncer, que conta com um número de atendimento gratuito pelo telefone 0800 773 1666 e que atende de segunda a sexta-feira, e com um Fale Conosco onde é possível enviar perguntas e dúvidas pelo site www.oncoguia.org.br/fale-conosco e ser respondido em até 48h.

- **Rede Mais Vida**

O voluntariado entre pares (alguém vivendo o mesmo que eu) é uma forma de possibilitar aos pacientes que troquem experiências entre si e que ajudem a disseminar ainda mais e para um maior número de pessoas informações de qualidade, apoio e orientação. Dentre o time de voluntários do Oncoguia, a Rede Mais Vida é voltada exclusivamente para mulheres com câncer de mama metastático que são capacitadas pelo instituto para que possam ser multiplicadoras de informações sobre a doença, dar apoio a outras pacientes, identificar problemas com relação a acesso a tratamentos, direitos e qualidade de vida, podendo orientar e auxiliar nos desafios enfrentados.

- **Iniciativas de advocacy**

Ao identificar problemas ou oportunidades de aprimoramento de políticas públicas em oncologia, o Núcleo de Advocacy do Oncoguia faz um trabalho intenso de investigação, levantamento de dados, mapeamento político, inteligência tática e estratégica para ajudar na busca de soluções e de ações políticas que contribuam com transformações necessárias.

- **Combate à fake news**

Sempre partindo do princípio de que a informação de qualidade ajuda o paciente com câncer e seu familiar a serem mais ativos e responsáveis em suas jornadas, o Oncoguia também atua no combate à fake news orientando sobre como identificar no-

tícias falsas e estimulando sempre o esclarecimento antes da disseminação de informações duvidosas. Para ajudar nesse trabalho, a organização conta com um canal via WhatsApp (11 98790-02419) para que as pessoas possam enviar notícias sobre câncer e tirarem a dúvida se são verdadeiras ou não.

COMENTÁRIOS SOBRE DISCREPÂNCIAS E A JORNADA DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NO BRASIL.

Dr. Carlos H. Barrios, RS

Grandes discrepâncias (disparidades) no acesso e na distribuição de cuidados de saúde e aos melhores tratamentos comprometem os resultados em uma proporção substancial de pacientes com câncer de mama (assim como em muitos outros tipos diferentes de câncer). Embora reconhecer disparidades seja sempre importante, o aspecto mais vital desta discussão é explorar o que cada um de nós pode fazer a respeito de discrepâncias que muitas vezes de forma surpreendentemente próxima podemos influenciar.

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade da atualidade. Em 2018, contabilizou 16% das mortes em todo o mundo e para as próximas décadas tem previsto um crescimento importante. Isto exigirá foco particular em alguns aspectos como a prevenção do câncer, a detecção precoce e no fornecimento de tratamentos

personalizados. O aumento projetado na carga global de câncer será em grande parte alimentado pelo crescimento geral da população e uma expansão no segmento da com maior probabilidade de desenvolver câncer, aqueles com 65 anos ou mais.

Para início de conversa, devemos reconhecer a existência de uma relação perversa entre PIB e a incidência e os resultados do tratamento do câncer de mama que claramente indica uma maior mortalidade quando ajustada à incidência nos países com menores recursos. Para contextualizar estes dados, é importante destacar que um melhor resultado é possível, já que que as taxas de mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos caíram 39% entre 1991 e 2015. Como expandir estes resultados positivos para outras regiões e países, certamente permanece como um desafio a ser enfrentado.

Enquanto singularizamos e abordamos este conceito geral de discrepâncias, é necessário reconhecer ao mesmo tempo, que o cuidado da saúde da população tem múltiplas dimensões. Neste sentido podemos focar na educação da sociedade, no acesso ao sistema de saúde, nas estratégias para um diagnóstico precoce, numa gestão oportuna, padronizada e qualificada, no acesso a tecnologia diagnóstica e terapêutica, em programas de cuidados paliativos e sobrevivência estabelecidos e tudo isto, sem esquecer da necessidade de apoio psicológico e acesso a ensaios clínicos entre

outros elementos com impacto nos resultados finais. Neste sentido, e para exemplificar somente um destes aspectos, no Brasil, entre 2006 e 2013, estimamos que morreram quase 5.000 mulheres com câncer de mama HER2 positivo no sistema público de saúde devido a falta de acesso ao trastuzumabe, um tratamento que deveria ter estado disponível para toda a população desde sua aprovação regulatória.

Em paralelo, e talvez como um aspecto básico de importância fundamental, também deve ser destacado que existem evidências claras indicando que em qualquer sociedade, sempre que se fizeram programas privilegiando a educação a saúde e o desenvolvimento de mulheres, eles sempre resultaram em consequências positivas no desenvolvimento do conjunto social. A proteção e a promoção do bem-estar da mulher têm impactos duradouros e muito significativos muito além de programas específicos e que atravessa gerações.

Neste sentido, e numa contribuição limitada a um aspecto focal do cuidado das pacientes com câncer de mama, um grupo de especialistas foi convocado para abordar e identificar desafios da jornada de pacientes com a doença no Brasil. Especialistas de 5 grandes áreas (Cirurgia, Genética, Oncologia, Patologia, Radioterapia) desenvolveram uma discussão com foco no diagnóstico e no manejo de pacientes tanto nos estádios iniciais quanto àquelas com doença metastática. O objetivo

foi o de abordar as diferentes fases da jornada de uma paciente gerando uma discussão que possibilitasse melhorias na gestão de equipes multidisciplinares em diferentes regiões do Brasil. As perguntas básicas abordadas foram: quais o benefício de uma equipe multidisciplinar, quais as especialidades que devem ser envolvidas em cada etapa da jornada, quando cada especialidade deve ser envolvida e muito importante, quais as consequências da ausência de uma abordagem multidisciplinar.

A conclusão do trabalho destaca a importância da assistência multidisciplinar como melhor estratégia para oferecer à cada paciente o tratamento ideal para sua situação específica. Se reconhece também o fato que a complexidade do manejo atual e a evolução do conhecimento faz com que sejam necessárias uma interação e consulta permanentes entre as diferentes áreas de conhecimento de forma a permitir uma recomendação ideal.

Em conclusão, é importante reconhecermos a profunda heterogeneidade em saúde que temos no nosso país. Embora podemos observar uma evolução recente com melhorias na sobrevida de 5 anos das pacientes com câncer de mama, disparidades significativas permanecem e são identificadas principalmente nas pacientes com doença avançada. Os resultados para pacientes localmente avançados e metastáticos precisam de melhora substancial, especialmente no setor público. Para melhorar, é crítico traduzir e implementar diretrizes e recomendações na

prática clínica. Precisamos desenvolver estratégias apropriadas com base em evidências e adaptadas culturalmente ao contexto de cada região num programa nacionalmente coordenado, consistente e sustentável de controle do câncer de mama.

Existem barreiras em todas as regiões e em todas as dimensões do cuidado, por este motivo, um diagnóstico preciso dos obstáculos específicos é obrigatório. Finalmente, para que qualquer estratégia venha a ser bem-sucedida, envolvimento de liderança locais (nacional e regionalmente) é necessário e fundamental

BREAST HEALTH GLOBAL INITIATIVE – SUMMARY TABLES FROM THE GUIDELINES FOR INTERNATIONAL BREAST HEALTH AND CÂNCER CONTROL IMPLEMENTATION

Prof. Ben Anderson, USA

This document includes summary tables extracted from the Guidelines for International Breast Health and Cancer Control Implementation in low- and middle-income countries developed by The Breast Health Global Initiative (BHGI) (21-25). For this purpose, the BHGI invited international experts to review and revise previously developed BHGI resource-stratified guideline tables

for early detection, diagnosis, treatment and healthcare systems (26-29). The resulting evidence-based breast healthcare guidelines are oriented to countries or regions of the world with limited financial resources, establishing the best standard of care that is practical in a given setting to improve breast cancer outcomes. Therefore, interventions are proposed on the bases of a stratification scheme that includes four levels of resources, defined as follows:

Basic level – Core resources or fundamental services that are absolutely necessary for any breast healthcare system to function; basic-level services typically are applied in a single clinical interaction.

Limited level – Second-tier resources or services that are intended to produce major improvements in outcome such as increased survival, and are attainable with limited financial means and modest infrastructure; limited-level services may involve single or multiple clinical interactions.

Enhanced level – Third-tier resources or services that are optional but important; enhanced-level resources should produce further improvements in outcome and increase the number and quality of therapeutic options and patient choice.

Maximal level – High-level resources or services that may be used in some high-resource countries and/or may be recommended by breast care guidelines

that do not adapt to resource constraints but that nonetheless should be considered a lower priority than those resources or services listed in the basic, limited, or enhanced categories on the basis of extreme cost and/or impracticality for broad use in a resource-limited environment; to be useful, maximal-level resources typically depend on the existence and functionality of all lower level resources.

The summary tables presented in this document are an excerpt from the complete guidelines that have been published elsewhere (21). It is important to note that the table stratification scheme implies incrementally increasing resource allocation at the basic, limited, and enhanced

levels. An empty matrix box indicates that additional resource allocation is not mandated beyond those resources required at lower levels. Maximal level resources should not be targeted for implementation in LMCs, even though they may be used in some higher income settings.

The Breast Health Global Initiative (BHGI) is a global health alliance of organizations and individuals. The BHGI strives to develop, implement and study evidence-based, economically feasible, and culturally appropriate guidelines for international breast health and cancer control for low – and middle-income countries to improve breast health outcomes.

		LEVEL OF AVAILABLE RESOURCES			
		BASIC	LIMITED	ENHANCED	MAXIMAL
EARLY DETECTION	Public Education and Awareness	<ul style="list-style-type: none"> Development of culturally sensitive, linguistically appropriate local education programs for target populations to teach value of early detection, breast cancer risk factors and breast health awareness (education + self-examination) 	<ul style="list-style-type: none"> Culturally and linguistically appropriate targeted outreach/ education encouraging CBE for age groups at higher risk administered at district/provincial level using healthcare providers in the field 	<ul style="list-style-type: none"> Regional awareness programs regarding breast health linked to general health and women's health programs 	<ul style="list-style-type: none"> National awareness campaigns regarding breast health using media
	Detection Methods	<ul style="list-style-type: none"> Clinical history and CBE 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic breast US +/- diagnostic mammography in women with positive CBE Mammographic screening of target group¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Mammographic screening every 2 years in women ages 50-69¹ Consider mammographic screening every 12-18 months in women ages 40-49¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Consider annual mammographic screening in women ages 40 and older Other imaging technologies as appropriate for high-risk groups¹
	Evaluation Goal	<ul style="list-style-type: none"> Breast health awareness regarding value of early detection in improving breast cancer outcome 	<ul style="list-style-type: none"> Downsizing of symptomatic disease 	<ul style="list-style-type: none"> Downsizing and/ or downstaging of asymptomatic disease in women in highest yield target groups 	<ul style="list-style-type: none"> Downsizing and/ or downstaging of asymptomatic disease in women in all risk groups

DIAGNOSIS	Clinical	<ul style="list-style-type: none"> History Physical examination CBE Tissue sampling for cancer diagnosis (cytologic or histologic) prior to initiation of treatment 	<ul style="list-style-type: none"> US-guided FNAB of sonographically suspicious axillary nodes Sentinel lymph node (SLN) biopsy with blue dye¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Image guided breast sampling Preoperative needle localization under mammo and/or US guidance SLN biopsy using radiotracer¹ 	
	Imaging and Lab Tests	See footnote 4	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic breast US Plain chest & skeletal radiography Liver US Blood chemistry profile⁴ CBC⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic mammography Specimen radiography Bone scan, CT scan Cardiac function monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> PET scan, MIBI scan, breast MRI, BRCA 1/2 testing Mammographic double reading
	Pathology	<ul style="list-style-type: none"> Pathology diagnosis obtained for every breast lesion by any available sampling procedure Pathology report containing appropriate diagnostic and prognostic/predictive information to include tumor size, lymph node status, histologic type and tumor grade Process to establish hormone receptor status possibly including empiric assessment of response to therapy⁵ Determination and reporting of TNM stage 	<ul style="list-style-type: none"> Determination of ER status by IHC⁵ Determination of margin status, DCIS content, presence of LVI Frozen section or touch prep SLN analysis⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Measurement of HER-2/neu overexpression or gene amplification⁶ Determination of PR status by IHC 	<ul style="list-style-type: none"> IHC staining of sentinel nodes for cytokeratin to detect micrometastases Pathology double reading Gene profiling tests

		LEVEL OF AVAILABLE RESOURCES				
TREATMENT		BASIC	LIMITED	ENHANCED	MAXIMAL	
STAGE I	Local-regional treatment	Surgery	Modified radical mastectomy	Breast conserving surgery ¹ Sentinel lymph node (SLN) biopsy with blue dye ¹	SLN biopsy using radiotracer ² Breast reconstruction surgery	
		Radiation Therapy			Breast-conserving whole-breast irradiation as part of breast-conserving therapy ¹	
	Systemic treatment	Chemotherapy		Classic CMF ³ AC, EC, or FAC ³	Taxanes	Growth factors Dose-dense chemotherapy
		Endocrine Therapy	Oophorectomy in premenopausal women Tamoxifen ⁴		Aromatase inhibitors LH-RH agonists	
		Biological therapy		See footnote 5	Trastuzumab for treating HER-2/neu positive disease ⁵	
STAGE II	Local-regional treatment	Surgery	Modified radical mastectomy	Breast c onserving surgery ¹ Sentinel lymph node (SLN) biopsy with blue dye ²	SLN biopsy using radiotracer ² Breast reconstruction surgery	
		Radiation Therapy	See footnote 6	Postmastectomy irradiation of chest wall and regional nodes for high-risk cases ⁵	Breast-conserving whole-breast irradiation as part of breast-conserving therapy ¹	
	Systemic treatment	Chemotherapy	Classic CMF ³ AC, EC, or FAC ³		Taxanes	Growth factors Dose-dense chemotherapy
		Endocrine Therapy	Oophorectomy in premenopausal women Tamoxifen ⁴		Aromatase inhibitors LH-RH agonists	
		Biological therapy		See footnote 5	Trastuzumab for treating HER-2/neu positive disease ⁵

		LEVEL OF AVAILABLE RESOURCES			
TREATMENT		BASIC	LIMITED	ENHANCED	MAXIMAL
LOCALLY ADVANCED METASTATIC & RECURRENT	Local-regional treatment	Surgery	Modified radical mastectomy	Breast conserving surgery Breast reconstruction surgery	
		Radiation Therapy	See footnote 1	Postmastectomy irradiation of chest wall and regional nodes ¹	Breast-conserving whole-breast irradiation as part of breast-conserving therapy
	Systemic treatment (Adjuvant and neoadjuvant)	Chemotherapy	Preoperative chemotherapy with AC, EC, FAC, or CMF ²	Taxanes	Growth factors Dose-dense chemotherapy
		Endocrine Therapy	Oophorectomy in premenopausal women Tamoxifen ³	Aromatase inhibitors LH-RH agonists	
		Biological therapy		See footnote 4	Trastuzumab for treating HER-2/neu positive disease ⁴
	Local-regional treatment	Surgery	Total mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery		
		Radiation Therapy		Palliative radiation therapy	
	Systemic treatment	Chemotherapy		Classic CMF ³ Anthracycline monotherapy or in combination ³	Sequential single agent or combination chemotherapy Trastuzumab Lapatinib
		Endocrine Therapy	Oophorectomy in premenopausal women Tamoxifen ³	Aromatase inhibitors	Fulvestrant
		Biological therapy	Nonopioid and opioid analgesics and symptom management	Bisphosphonates	Growth factors

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuzick MH et al. The prevention of breast cancer. Program and abstracts of the 3rd European Breast Cancer Conference, March 19-23, 2002, Barcelona, Spain.
2. Fisher B et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
3. Lima GR, Facina G, Shida JY, Chein MBC, Tanaka P, Dardes RC, Jordan VC, Gebrim LH: Effect of low dose tamoxifen on the normal breast tissue of premenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39: 891-8.
4. Mutebi M, Duggan C, Anderson B; Gebrim, LH et al- Breast Cancer treatment a phased approach to implementation- *Cancer* 2020; 126 (10) 2365.
5. Silva IS; Stavola BI; Renna JE, NL et al- Ethnoracial and Social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil 2001-14. *Lancet Glob Health* 2019;7:784.
6. Greenberg P et al. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:2197.
7. Slamon D et al, *Nature*, January, 9th 1987
8. Romond E, Perez E, Piccart-Gebhart M, New England Journal of Medicine 2005
9. Swain et al. *New England Journal of Medicine* 2015;372:724.
10. Minckwitz, *New England Journal of Medicine* 2018.
11. Modi. *NEJM*. 2020;382:610. Jerusalem. *ESMO Breast 2020. Abstr* 1380.
12. Emens LA, *ESMO 2020, IMpassion 130*, Final OS data.
13. Schmid P. KN 522, *SABCS 2019*.
14. Loi S et al. *Journal of Clinical Oncology* 2019.
15. Bardia A et al. *ESMO 2020*.
16. CA: *Cancer J Clin*, 2018.
17. Harford JB, *Lancet Oncology*, 2011.
18. Onarheim KH, et al. *PLoS One*, 2016.
19. Duggan C, et al. *Cancer*, 2020.
20. Buzaid AC, et al. *Brazilian J Oncol*, 2020.
21. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008;113(8 suppl):2221-43.
22. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang E-S, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A: Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Early detection resource allocation. *Cancer* 2008;113(8 suppl.):2244-56.

23. Shyyan R, Sener SF, Anderson BO, Fernandex Garrote LM, Hortobagyi GN, Ibarra JA, Ljung B-M, Sancho-Garnier H, Stalsberg H: Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Diagnosis resource allocation. *Cancer* 2008;113(8 suppl.):2257-68.
24. Eniu A, Carlson RW, El Saghir NS, Bines J, Bese NS, Vorobiof D, Masetti R, Anderson BO: Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: Treatment resource allocation. *Cancer* 2008;113(8 suppl.):2269-81.
25. Harford J, Azavedo E, Fischietto M. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: breast healthcare program resource allocation. *Cancer* 2008;113(8 suppl.):2282-2296.
26. Smith RA, Caleffi M, Albert US, et al. Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast J.* 2006;12(1 suppl):S16-S26.
27. Shyyan R, Masood S, Badwe RA, et al. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J.* 2006;12(1 suppl):S27-S37.
28. Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, et al. Breast cancer in limited-resource countries: treatment and allocation of resources. *Breast J.* 2006;12(1 suppl):S38-S53.
29. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, et al. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. *Breast J.* 2006;12(1 suppl):S54-S69
30. Excerpt from Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. *Cancer* 2008;113(8 suppl):2221-43