

Radioterapia Neoadjuvante no Cancro da Mama Triplo Negativo: Experiência de um Centro

Ana Rita Neto¹, Cláudia Sousa¹, Kayla Pereira¹, Mónica Rodrigues¹, Regina Leite¹, João Pedro Barros¹, Maria José Pacheco¹, Paula Alves¹, Paulo Figueiredo²

¹Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, ²Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil

Introdução/Objetivos

O cancro da mama triplo negativo (CMTN), responsável por cerca 10-20% dos cancros de mama (CM) invasivos, é caracterizado pela ausência de expressão imunohistoquímica dos recetores de estrogénio e de progesterona e da sobreexpressão do recetor membranar *human epidermal growth factor receptor* 2 (HER-2). O seu tratamento é ainda um desafio, dada a **ausência de targets celulares para os tratamentos existentes** e a **elevada taxa de recorrência**. Habitualmente, os doentes em estadio I (AJCC, 8ª Edição) recebem tratamento cirúrgico seguido de quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) adjuvantes e as doentes em estadio IV recebem QT. Nos estadios II e III, a QT neoadjuvante (NA) é contemplada, permitindo *downsizing* do tumor e avaliar *in vivo* a sua sensibilidade à QT. Na indicação NA, a RT é uma estratégia viável nas doenças que apresentem resposta insuficiente ou ausente à QT e nas doentes com contraindicação para a mesma. Não parece existir até ao momento, literatura sobre o papel que a RTNA terá neste grupo de doentes.

Objetivos do estudo:

- **Caracterizar** clinicamente as doentes com CMTN submetidas a RTNA de uma instituição;
- **Avaliar** fatores de resposta patológica (RP), de sobrevivência livre de progressão (SLP) e de sobrevivência global (SG);
- **Comparar** os mesmos *outcomes* com doentes de CM de outros subtipos intrínsecos.

Métodos

Estudo observacional, unicêntrico, retrospectivo, de caso-controlo, de mulheres com CM, **estadios II e III**, submetidas a **tratamento NA com RT** (não exclusivo) seguido de **cirurgia**, entre **2013** e **2019**. Casos: doentes com CMTN; controlos: inclusão consecutiva de doentes com CM não TN. A RP foi estudada como *outcome* binário (completa vs. parcial) em modelo de regressão logístico e a SLP/SG foram estimadas por método de Kaplan-Meier. Para cada um dos *outcomes*, as variáveis associadas de forma estatisticamente significativa em análise univariada foram estudadas num modelo multivariado para ajuste de *bias*.

Resultados

Tabela 1. Caracterização clínica das doentes estudadas.

	CONTROLOS (n=46)	CASOS (n=17)	P-value
Idade, mediana (IQR)	61 (27)	30 (38)	0,301
Subtipo Histológico, n (%)			0,169
Ductal invasivo, SOE	41 (89%)	17 (100%)	
Lobular invasivo	3 (7%)	-	
Outros	2 (4,3)	-	
Subtipo Intrínseco, n (%)			<0,0001
Luminal A-Like	12 (26%)	-	
Luminal B-Like, Her2 neg.	18 (39%)	-	
Luminal B-Like, Her2 pos.	7 (15%)	-	
Her2 pos.	9 (20%)	-	
Triplo Negativo	-	17 (100%)	
KI-67, mediana (IQR)	30 (25)	80 (20)	<0,0001
Grau Nuclear, n (%)			<0,0001
G1	18 (39%)	-	
G2	24 (52%)	4 (23%)	
G3	4 (9%)	13 (77%)	
Estadio, n (%)			0,594
IIA	0 (0%)	0 (%)	
IIB	7 (15%)	1 (6%)	
IIIA	20 (44%)	8 (47%)	
IIIB	15 (33%)	7 (41%)	
IIIC	4 (9%)	1 (6%)	
Tratamento Neoadjuvante, n (%)			0,019
RT	7 (15%)	5 (29%)	
QTRT	26 (57%)	12 (71%)	
HTRT	11 (24%)	-	
Indeterminado	2 (4%)	-	
RT – Dose, n (%)			0,492
50Gy/25Fr./5semanas	26 (56%)	7 (41%)	
60Gy/30Fr./6semanas	16 (35%)	9 (53%)	
26Gy/4Fr./4semanas	4 (9%)	1 (6%)	

Tabela 2. Avaliação da Resposta Patológica.

Resposta Patológica	CONTROLOS (n=46)	CASOS (n=17)	P-value
Completa	10 (24%)	2 (12,5%)	0,209
Parcial	36 (76%)	15 (87,5%)	

Tabela 3. Fatores de Resposta Patológica estudados.

	Resposta Completa (n=12)	Resposta Parcial (n=51)	P-value
Subtipo Histológico, n (%)			0,193
Ductal invasivo, SOE	10 (83,3)	48 (94,1)	
Lobular invasivo	1 (8,3)	2 (3,9)	
Outros	1 (8,3)	1 (2)	
Subtipo Intrínseco, n (%)			0,500
Luminal A-Like	2 (16,7)	10 (83,3)	
Luminal B-Like, Her2 neg.	5 (41,7)	13 (25,8)	
Luminal B-Like, Her2 pos.	1 (14,3)	6 (85,7)	
Her2 pos.	2 (16,7)	7 (13,7)	
Triplo Negativo	2 (16,7)	15 (29,4)	
KI-67, mediana (IQR)	50 (40)	35 (50)	0,890
Tratamento Neoadjuvante, n (%)			0,185
RT	2 (28,6)	5 (71,4)	
QTRT	7 (73,1)	19 (73,1)	
HTRT	1 (9,1)	10 (90,9)	
Indeterminado	0 (0)	2 (5,6)	
RT – Dose, n (%)			0,868
50Gy/25Fr./5semanas	6 (50)	27 (52,9)	
60Gy/30Fr./6semanas	5 (41,7)	20 (39,2)	
26Gy/4Fr./4semanas	1 (8,3)	4 (7,8)	

Gráfico 1. Avaliação da Sobrevivência Livre de Progressão.

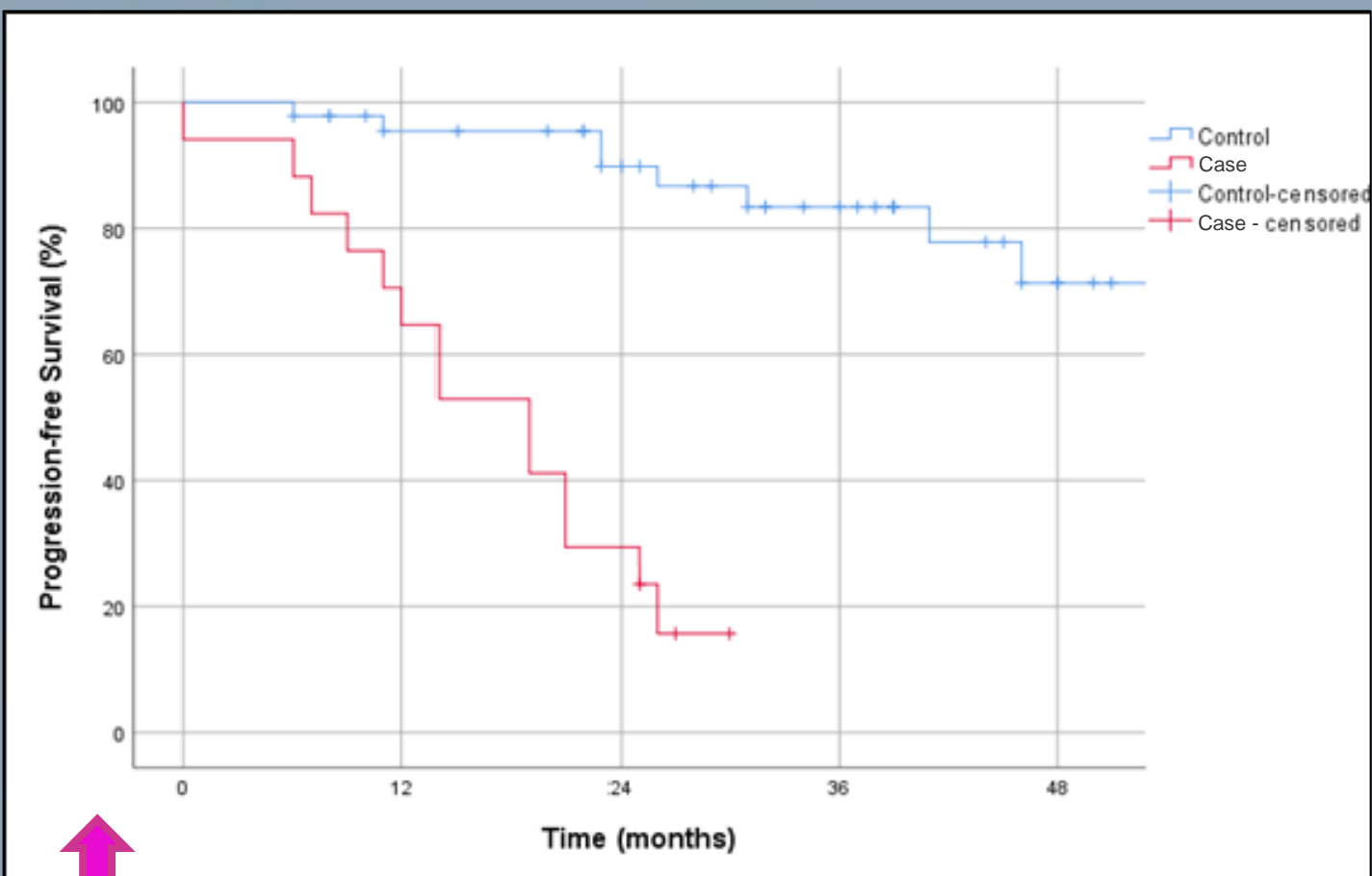


Tabela 4. Fatores de Sobrevivência Livre de Progressão estudados.

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Idade	0.99	0.96-1.01	0.306	-	-	-
Triplo Negativo	12.46	4.41-35.20	<0,001	4.04	0.91-17.95	0.067
Ki67	1.04	1.03-1.06	<0,001	1.03	1.00-1.06	0.029
Grau Nuclear	4.47	2.21-9.07	<0,001	0.98	0.35-2.73	0.963
Estadio Clínico	1.67	0.99-2.82	0.054	-	-	-

Gráfico 2. Sobrevivência Global.

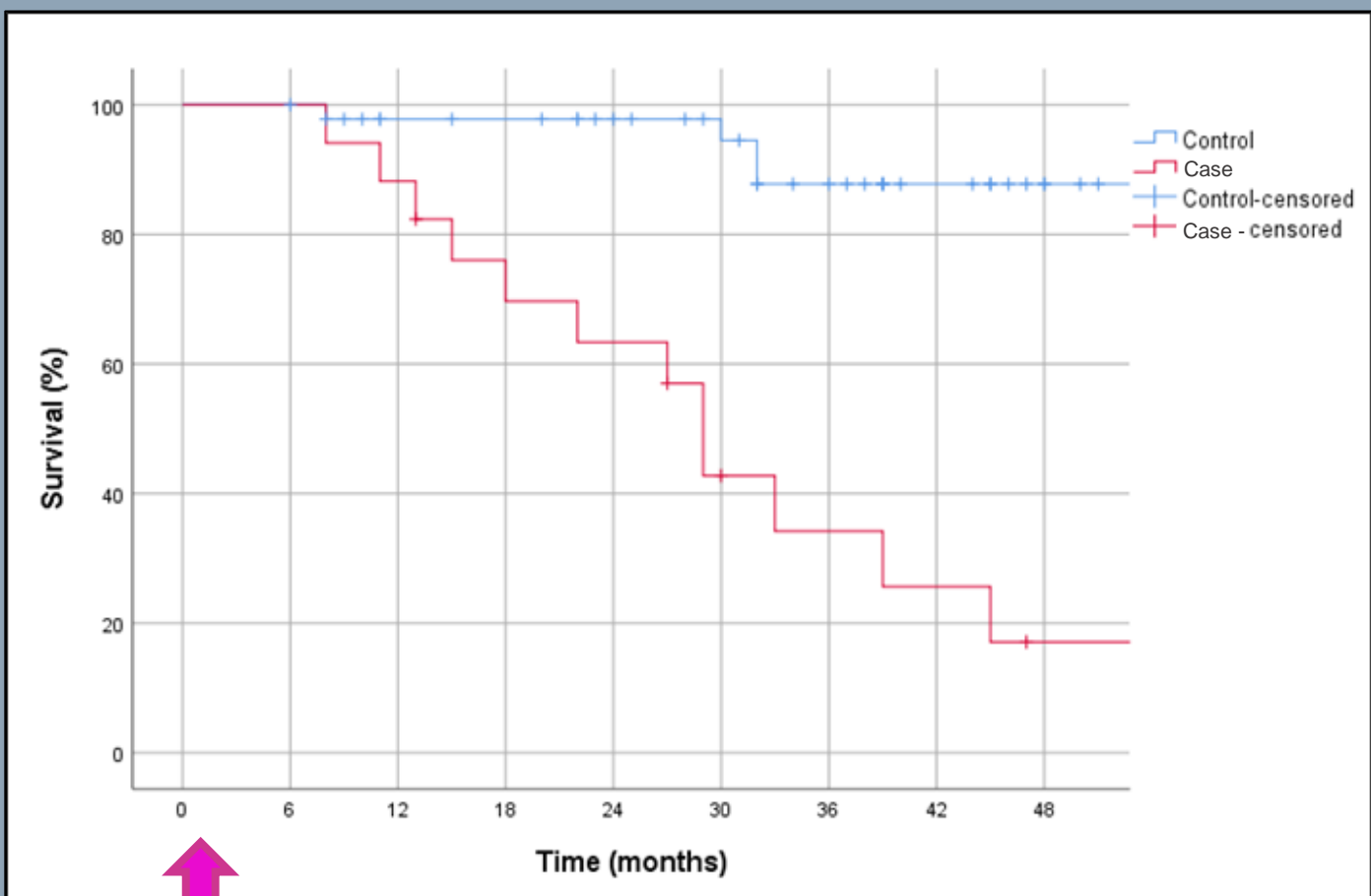


Tabela 5. Fatores de Sobrevivência Global estudados.

	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95%CI	P-value	HR	95%CI	P-value
Idade	1,00	0.97-1.04	0,795	-	-	-
Triplo Negativo	9,24	3,23-26,44	<0,001	2,60	0,57-11,88	0,219
Ki67	1,04	1,02-1,06	<0,001	1,02	0,99-1,05	0,151
Grau Nuclear	4,60	2,08-10,14	<0,001	1,53	0,47-4,97	0,483
Estadio Clínico	1,45	0,77-2,74	0,254	-	-	-

Discussão/Conclusão

Apenas 17 doentes com CMTN reuniram critério de inclusão. O subtipo intrínseco, o Ki67, o grau de diferenciação nuclear e o tratamento NA foram as variáveis que as distinguiram dos controlos. Relativamente aos *outcomes* em estudo, a característica Triplo Negativo e o esquema de RTNA não se associou de forma estatisticamente significativa ao tipo de RP. A SLP e a SG foram significativamente inferiores no grupo teste. O Ki67 demonstrou impacto estatístico na SLP deste grupo de doentes, não se tendo identificado outros fatores independentes associados à SLP e SG. O estudo apresenta limitações inerentes ao desenho (retrospectivo e unicêntrico) e tamanho amostral, as suas conclusões não deverão ser extrapoladas para outros contextos. Mais estudos são necessários para avaliar o papel da RTNA no CMTN.