

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Alexandre Gustavo Apa

Neoplasias Mieloides relacionadas à terapia para o tratamento do câncer de mama:

revisão sistemática

Rio de Janeiro

2020

Alexandre Gustavo Apa

Neoplasias Mieloides relacionadas à terapia para o tratamento do câncer de mama:
revisão sistemática.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz em 28/05/2020, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Inês Echenique Mattos

Rio de Janeiro

2020

Myeloid Neoplasms related to therapy for the treatment of breast cancer: systematic review.

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

A639n Apa, Alexandre Gustavo.
Neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o tratamento do câncer de mama: revisão sistemática / Alexandre Gustavo Apa. -- 2020.

101 f. : il. color. ; graf.

Orientador: Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva.

Coorientadora: Inês Echenique Mattos.

Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Revisão Sistemática. 2. Neoplasias da Mama. 3. Leucemia Mieloide Aguda. 4. Segunda Neoplasia Primária. 5. Deficiência de GATA2. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.994

Alexandre Gustavo Apa

Neoplasias Mieloides relacionadas à terapia para o tratamento do câncer de mama:
revisão sistemática.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz em 28/05/2020, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 28/05/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Fábio Moore Nucci
Universidade federal Fluminense

Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva (Orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos Julio, Miguel e Maria Luisa, pela compreensão, amor e apoio incondicional, em minhas ausências.

A minha esposa Heloisa, companheira de todos os momentos, luz da minha vida, pelo incentivo, calma e dedicação.

Aos meus pais, que souberam me conduzir pelos melhores caminhos, a despeito de todas as adversidades da vida.

Aos meus colegas de trabalho do Instituto Nacional do Câncer e da Universidade Federal Fluminense, pela compreensão e ajuda durante a minha jornada.

A Camila, bibliotecária do Instituto Nacional do Câncer pela valiosa ajuda na seleção de busca dos textos para a revisão sistemática.

A Luciana Brito, minha amiga do Instituto Nacional do Câncer por sua valiosa ajuda na execução da revisão sistemática.

Aos doutores Cosme Marcelo e Inês Echenique, meus orientadores, pela dedicação, por estender as mãos nos momentos decisivos e por diminuir a distância que separa os verdadeiros mestres de seus alunos. Muito obrigado!

Acreditar significa: libertar em nós o indestrutível, ou mais exatamente, libertar-se, ou mais exatamente, ser indestrutível, ou mais exatamente: ser.
(FRANZ KAFKA, 1997)

RESUMO

O câncer de mama representa um grave problema de saúde pública no nosso país e no mundo. Ele é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina do nosso país e do mundo, sendo também a neoplasia maligna de maior mortalidade nessa população. Nas últimas décadas houve um grande avanço tanto na detecção mais precoce dos casos de câncer de mama, como no seu tratamento, levando assim a um aumento das taxas de sobrevivência dos pacientes com câncer de mama. Esse aumento dos sobreviventes do câncer de mama, fez com que, uma proporção cada vez maior de pacientes curados da neoplasia de mama, desenvolvessem complicações tardias relacionadas ao tratamento efetuado para o controle e cura dessa neoplasia. Entre as complicações tardias relacionadas à terapia para o câncer de mama, destaca-se por sua gravidade, as neoplasias mieloides. Para avaliar o grau de evidência dessa associação e a sua importância prognóstica na sobrevida global das pacientes tratadas com quimioterapia e/ou radioterapia para o câncer de mama foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise do risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama. Um total de 1932 textos foram inicialmente selecionados e após o término das etapas de seleção, 32 textos completos foram incluídos para a revisão sistemática e 31 foram incluídos para a meta-análise. O resultado dessa meta-análise mostrou que risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia foi 159% maior nos pacientes com câncer de mama expostos à quimioterapia e/ou radioterapia em relação aos pacientes com câncer de mama não expostos, entretanto esse resultado deve ser analisado com cautela em virtude da grande heterogeneidade existente entre os estudos.

Palavras-chave: Revisão sistemática. Câncer de Mama. Neoplasias mieloides relacionadas a terapia. Leucemia mieloide aguda. Síndrome mielodisplásica.

ABSTRACT

Breast cancer represents a serious public health problem in our country and in the world. It is the most common malignant neoplasm in the female population of our country and the world, and it is also the malignant neoplasm with the highest mortality in this population. In the last decades, there has been a great advance both in the earlier detection of breast cancer cases and in their treatment, thus leading to an increase in the survival rates of patients with breast cancer. This increase in breast cancer survivors has caused an increasing proportion of patients cured of breast cancer available to develop late complications related to the treatment carried out to control and cure this cancer. Among the late complications related to breast cancer therapy, myeloid neoplasms stand out for their severity. To assess the degree of evidence of this association and its prognostic importance in the overall survival of patients treated with chemotherapy and / or radiation for breast cancer, a systematic review was carried out with a meta-analysis of the risk of developing myeloid neoplasms related to therapy for breast cancer. A total of 1932 texts were initially selected and after completing the selection steps, 32 full texts were included for the systematic review and 31 were included for the meta-analysis. The result of this meta-analysis showed that the risk of developing myeloid neoplasms related to therapy was 159% higher in patients with breast cancer exposed to chemotherapy and / or radiation compared to patients with unexposed breast cancer, however this result must be analyzed with caution due to the great heterogeneity between the studies.

Keywords: Systematic review. Breast cancer. Therapy-related myeloid neoplasms. Acute myeloid leukemia. Myelodysplastic syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| AC | Doxorrubicina/ciclosfosfamida |
| AT | Doxorrubicina/docetaxel ou paclitaxel |
| Bcl-2 | B cell lymphoma proteína 2 |
| BRCA1 | Gene do câncer da mama 1 |
| CA 15.3 | Antigénio 15.3 do Cancro |
| CDI | Carcinoma ductal invasivo |
| CDIS | Carcinoma ductal in-situ |
| CDK | Cinases dependentes da ciclina |
| CEA | Antigénio Carcino-Embrionário |
| CIBMTR | <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i> |
| CLI | Carcinoma lobular invasivo |
| CLIS | Carcinoma lobular in-situ |
| CMF | Ciclosfosfamida/metotrexato/5-FU |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| EBMT | <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| ELN | <i>European Leukemia Net</i> |
| FEC | 5-FU/epirubicina/ciclosfosfamida |
| G-CSF | <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> |
| GT | Gemcitabina/paclitaxel |
| HCT | Índice de comorbidades específicas para transplante de células hematopoiéticas |
| HER2 | <i>Human Epidermal growth factor receptor 2</i> |
| LMA | Leucemia mieloide aguda |
| NA | Not available |
| NGS | Sequenciamento genético de última geração |
| NRM | Mortalidade não relacionada ao tratamento |
| OMS | Organização mundial da saúde |
| PCR | <i>Polimerase chain reaction</i> |
| QT | Quimioterapia |

| | |
|--------|--|
| RE | Receptor de estrogênio |
| RH | Receptor hormonal |
| R-IPSS | <i>Revised International Prognostic Scoring System</i> |
| RM | Ressonância Magnética |
| RX | Radiografia |
| RxT | Radioterapia |
| SMD | Síndrome mielodisplásica |
| TC | Docetaxel/ciclofosfamida |
| T-LMA | Leucemia mieloide aguda relacionada à terapia |
| T-MN | Neoplasias mieloides relacionadas à terapia |
| TMO | Transplante de medula óssea |
| TNBC | Câncer de mama triplo negativo |
| TNM | Classificação dos tumores malignos |
| T-SMD | Síndrome mielodisplásica relacionada à terapia |
| UICC | União Internacional Contra o Câncer |
| XT | Capecitabina/docetaxel |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 14 |
| 2.1 CÂNCER DE MAMA..... | 14 |
| 2.2 NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS A TERAPIA..... | 28 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 40 |
| 4 PERGUNTA DO ESTUDO | 41 |
| 5 OBJETIVO | 42 |
| 6 MATERIAIS E MÉTODOS | 43 |
| 6.1 DIRETRIZ DA REVISÃO SISTEMÁTICA..... | 43 |
| 6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... | 43 |
| 6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... | 44 |
| 6.4 ESTRUTURAÇÃO DA PERGUNTA DA REVISÃO SISTEMÁTICA..... | 44 |
| 6.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS..... | 44 |
| 6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS..... | 45 |
| 6.7 ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 45 |
| 6.8 EXTRAÇÃO DE DADOS..... | 46 |
| 6.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS..... | 46 |
| 7 RESULTADOS | 49 |
| 7.1 RESULTADOS QUALITATIVOS E ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS..... | 49 |
| 7.2 RESULTADOS QUANTITATIVOS..... | 63 |
| 8 DISCUSSÃO | 79 |
| 9 CONCLUSÃO | 87 |
| REFERÊNCIAS..... | 88 |
| APÊNDICE..... | 97 |
| Apêndice 1 - Newcastle-Otawa Quality Assessment Scale Case Control Studies..... | 97 |
| Apêndice 2 - Newcastle-Otawa Quality Assessment Scale Coorte Studies..... | 99 |
| Apêndice 3 - SIR..... | 101 |

LISTA DE TABELAS E QUADROS

| | |
|---|-------|
| Quadro 1: Classificação das neoplasias por estádios..... | 17 |
| Quadro 2: Classificação de risco, Saint Gallen 2007..... | 19 |
| Quadro 3: Agentes quimioterápicos utilizados na terapia sistêmica do câncer de mama..... | 22 |
| Quadro 4: Esquemas de tratamento adjuvante sugeridos de acordo com os grupos de risco de recorrência..... | 23-24 |
| Quadro 5: Classificação da Leucemia mieloide aguda (LMA) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)..... | 29-30 |
| Quadro 6: Classificação da SMD pela Organização Mundial da Saúde (OMS).... | 31 |
| Quadro 7: Itens que pontuam no Índice prognóstico da Síndrome Mielodisplásica terapia relacionada (T-SMD) | 33 |
| Quadro 8: Estratificação prognóstica de risco de falha ao tratamento convencional da Leucemia mieloide aguda baseado na genética da <i>European Leukemia Net</i> (ELN)..... | 34 |
| Quadro 9: Escala de performance status ECOG..... | 35 |
| Quadro 10: Índice de comorbidades específicas para transplante de células hematopoiéticas (HCT)..... | 36 |
| Quadro 11: Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática | 52-57 |
| Quadro 12: Análise de qualidade dos estudos do tipo Caso-Controle..... | 61 |
| Quadro 13: Análise de qualidade dos estudos do tipo Coorte..... | 61-62 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1: Diagrama adaptado de busca e seleção do Prisma..... | 50 |
| Figura 2: Gráfico de floresta de todos os estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama..... | 64 |
| Figura 3: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama após análise de sensibilidade..... | 66 |
| Figura 4: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos da exposição ao risco de T-MN..... | 68 |
| Figura 5: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos da época de desenvolvimento dos estudos..... | 70 |
| Figura 6: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos de idade..... | 72 |
| Figura 7: Heterogeneidade associada a variável idade..... | 74 |
| Figura 8: Heterogeneidade associada a variável época..... | 75 |
| Figura 9: Heterogeneidade associada a variável estágio..... | 76 |
| Figura 10: Heterogeneidade associada a variável exposição..... | 77 |
| Figura 11: Heterogeneidade associada a variável idade + exposição..... | 78 |

1 INTRODUÇÃO

O Brasil vem passando por um processo de transição demográfica e epidemiológica, com redução da mortalidade por doenças transmissíveis e materno-infantis, que tem gerado efeitos positivos na expectativa de vida da população. Entretanto, esse processo ocasionou, paralelamente, o aumento do peso das doenças crônicas entre as causas de morbidade e mortalidade, dentre as quais pode-se destacar o câncer, cujo número de casos vem aumentando nas últimas décadas (MEDICI, 2015).

O câncer de mama, por ser o tipo de câncer mais frequente e que mais causa mortes na população feminina no mundo, tem grande importância para a saúde pública. Sua detecção precoce proporciona que maior número de casos sejam diagnosticados em estágios iniciais, potencialmente mais curáveis e que necessitam de menos tratamento quimioterápico e/ou radioterápico (“INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, 2018; THULER, 2003). Entretanto, no Brasil, um grande número de casos desse câncer são diagnosticados em estágios mais avançados, demandando maior quantidade de tratamentos quimioterápicos e/ou radioterápicos para alcançarem a cura (FERLAY et al., 2012; “INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, 2018).

Apesar da detecção precoce do câncer de mama no Brasil não ter ainda atingido níveis mais altos, ao longo das últimas décadas, ocorreram vários avanços no seu tratamento, possibilitando que um maior número de pacientes alcançassem a cura, com o consequente aumento do número de sobreviventes (“INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, 2018; RUNOWICZ et al., 2016).

Na maioria dos países desenvolvidos socioeconomicamente existe uma tendência de aumento da sobrevida global em 5 anos do câncer de mama (BW; CP, 2014). Nesses países, os valores da sobrevida global em 5 anos foram de aproximadamente 85% durante o período de 2005 a 2009 (INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2016 - SÍNTESE DE RESULTADOS E COMENTÁRIOS, 2016). Já a sobrevida global em cinco anos na maior parte dos países menos desenvolvidos socioeconomicamente é inferior a 70%: Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%) (INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2016 - SÍNTESE DE RESULTADOS E COMENTÁRIOS, 2016).

No Brasil, a sobrevida global em cinco anos aumentou entre os períodos de 1995 a 1999 e 2005 a 2009 (de 78% para 87%) (INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2016 - SÍNTESE DE RESULTADOS E COMENTÁRIOS, 2016). A dualidade entre o diagnóstico tardio do câncer de mama no Brasil e, em consequência, maior exposição à terapia quimioterápica e/ou radioterápica, assim como o aumento da sobrevivência dessas pacientes, tornam essa população suscetível à ocorrência de complicações tardias geradas pelo tratamento, entre as quais, as neoplasias mieloides relacionadas à terapia.

As neoplasias mieloides relacionadas à terapia se destacam devido ao seu prognóstico ruim, com altas taxas de morbidade e mortalidade associadas e pelas suas limitadas opções terapêuticas (MALMGREN et al., 2016a).

Em virtude do exposto, optou-se pela realização de uma revisão sistemática sobre as neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama, cujo objetivo principal é avaliar se existem evidências robustas suficientes na literatura que suportem a existência de associação entre o tratamento quimioterápico e/ou radioterápico empregados no seu tratamento e o desenvolvimento dessas patologias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA

O carcinoma da mama define-se como uma neoplasia primária da mama, com maior incidência na mulher, que ocorre quando mutações nos genes de uma única célula tornam essa capaz de proliferar rapidamente, formando, assim, uma massa tumoral. A medida em que várias transformações vão ocorrendo nessa mesma célula, ela adquire um caráter de malignidade (PAVANI, 2018).

No mundo, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama constitui-se no mais frequente e comum tumor maligno entre as mulheres, com uma estimativa, para o ano de 2018 de 2.093.876 casos novos diagnosticados, o que corresponde a 24,2% de todos os tumores malignos femininos e 11,6% de todas neoplasias no mundo, com uma taxa de incidência mundial de 46,3/100 mil (BRAY et al., 2018). É também, a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo, sendo estimadas 626.679 mortes por câncer de mama para 2018, o que representa 6,6% de todos os óbitos por câncer (BRAY et al., 2018). Embora apresente uma taxa de mortalidade maior do que qualquer outro câncer (12,9/100 mil), o câncer de mama tem letalidade relativamente baixa, uma vez que essa corresponde a menos que um terço da taxa de incidência (BW; CP, 2014) É também o câncer mais prevalente no mundo, com aproximadamente 8,7 milhões de sobreviventes previstos em 2012 (BW; CP, 2014). Na última estimativa de 2018, o câncer de mama feminino representava 11,6% de todas neoplasias no mundo, com mais de 2.000.000 de casos novos por ano no mundo (BRAY et al., 2018).

Observa-se uma variabilidade na incidência do câncer de mama segundo as regiões do mundo, com taxas variando de 27,0/100 mil na África Central e Ásia Oriental a 92,0/100 mil na América do Norte. Existe ainda uma grande variabilidade em relação à sobrevida do câncer de mama no mundo, sendo a sobrevida mais favorável nas regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente, com uma taxa de mortalidade menor que 6,0/100 mil habitantes na Ásia Oriental e pior nas regiões menos desenvolvidas socioeconomicamente, com uma taxa de mortalidade de 20,0/100 mil habitantes na África Ocidental (FERLAY et al., 2012).

Há uma tendência de aumento da incidência na maioria das regiões do mundo. Entretanto, nos países altamente desenvolvidos socioeconomicamente, a incidência atingiu uma

estabilidade seguida de queda na última década (BW; CP, 2014). Ainda nesses países, as taxas de mortalidade apresentaram uma tendência de declínio desde o final da década de 1980 e início de 1990, refletindo uma combinação de melhoria na detecção precoce, por meio de rastreamento populacional, e de intervenções terapêuticas mais eficazes (BW; CP, 2014).

A mamografia é o método de eleição no rastreio populacional do câncer da mama, com o objetivo de diminuir a morbidade e mortalidade, servindo também como a primeira abordagem de diagnóstico. Consiste no estudo radiológico da mama realizado com baixa dose de raios X (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012; THULER, 2003). A ecografia mamária e axilar contribui para a detecção de neoplasias em mulheres jovens (1ª linha), sendo utilizada, sobretudo, como complemento da mamografia, pela detecção do câncer em mamas mais densas (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012; SENKUS et al., 2015). A ressonância magnética (RM) consiste na utilização de um ímã, com ondas de rádio e um computador que transmite uma série de imagens de diversas áreas do corpo. A ressonância magnética é o método mais sensível na detecção do câncer da mama e deve ser utilizada em mulheres consideradas de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia mamária, na pesquisa do carcinoma oculto de mama e na detecção da doença de Paget (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012; SENKUS et al., 2015).

Após a avaliação inicial, as lesões suspeitas para o câncer de mama devem ser biópsiadas visando o diagnóstico anatomopatológico. Essa microbiopsia (*core needle biopsy*) deve ser feita preferencialmente guiada por ultrassom ou de forma estereotáxica ou se deve proceder uma macrobiopsia assistida por vácuo. (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; MOURA, 2018; PEREIRA, 2012; SENKUS et al., 2015). No material coletado pela biópsia, a análise anatomopatológica da quantidade de receptores de estrogênio, progesterona, KI-67 e CK5/6 no tecido mamário, quando aumentada, pode indicar o crescimento rápido da neoplasia (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD, 2002; PEREIRA, 2012). Realiza-se ainda testes de imuno-histoquímica no material coletado, de modo a identificar a presença ou não do gene do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), visando uma melhor classificação da neoplasia e consequentemente um melhor tratamento para a mesma (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD, 2002; PEREIRA, 2012). A imuno-histoquímica quantifica a positividade dos receptores HER-2 (de 0/+++ a +++/+++) e o exame molecular para

avaliação da superexpressão do gene HER-2 só está indicado naqueles com positividade de ++ ou mais +++/+++. Essa avaliação da superexpressão do gene HER-2 tem importância em algumas situações terapêuticas especiais(MOURA, 2018).

Os pacientes com história de cardiopatia ou candidatos ao tratamento com trastuzumabe ou quimioterápicos antraciclícos devem realizar, antes do tratamento, eletrocardiograma e exame de ecocardiografia transtorácica para avaliação da função cardíaca, assim como os pacientes com suspeita de apresentarem doença metastática devem realizar cintilografia óssea, tomografia de tórax e ultrassonografia hepática (PEREIRA, 2012; SENKUS et al., 2015). Deve-se também realizar exames de patologia clínica, com a finalidade de detectar as consequências do câncer de mama em outros órgãos e sistemas, permitindo, de forma indireta, avaliar a extensão da doença. Nesse contexto os seguintes exames devem ser solicitados: hemograma completo, bioquímica completa e os marcadores tumorais CEA e CA15.3 (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012). O marcador tumoral CEA (antígeno carcino- embrionário) é sintetizado na mucosa do feto e do embrião. O CA 15.3 (Antígeno 15.3 do câncer) é uma glicoproteína/antígeno associada ao tumor, sintetizada nas células do carcinoma da mama e de algumas células epiteliais. O CA 15.3, e o CEA são os marcadores de eleição para o câncer da mama, sendo que a combinação desses aumenta a sensibilidade do diagnóstico primário e da detecção de metástases (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012). A monitorização da doença e a resposta à terapêutica também podem ser realizadas com estes marcadores individuais ou combinados (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PEREIRA, 2012).

O estadiamento tem como objetivo classificar a doença de acordo com sua extensão loco regional e à distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos. O sistema mais aceito de estadiamento do câncer de mama é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC) de classificação dos tumores malignos, que utiliza as categorias T(tamanho do tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada de forma simplificada de TNM (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; MOURA, 2018).

Após a realização do estadiamento é feito o agrupamento TNM por estágios, visando a classificação da doença em grupos que possibilitem distinguir melhor o prognóstico da doença, para definir quais pacientes deverão receber tratamento complementar ao tratamento cirúrgico do tumor mamário, seja radioterápico, seja quimioterápico ou ambas modalidades terapêuticas. São,

portanto, essas pacientes com estágios mais avançados, as mais suscetíveis ao desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia, pois são os que serão expostas a esses tratamentos no curso da sua doença (GOLDHIRSCH et al., 2013; MOURA, 2018; PEREIRA, 2012; SPARANO, 2018). Esse agrupamento por estágios está demonstrado no quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Classificação das neoplasias por estágios

| Estágios | Descrição |
|----------|---|
| 0 | Carcinoma ductal in situ; não havendo possibilidade de metástização |
| I | $T \leq 2\text{cms}$; neoplasia limitada ao tecido de origem |
| II | $T \leq 5\text{cms}$; disseminação local limitada |
| III | $T > 5\text{cms}$; disseminação local e regional extensa |
| IV | Metástases à distância |

Fonte:(PEREIRA, 2012; SPARANO, 2018)

Outras variáveis importantes para auxiliarem o planejamento terapêutico são o grau de diferenciação histológica da neoplasia mamária e a classificação molecular da mesma realizada no material histopatológico (MOURA, 2018; SPARANO, 2018).

Tratamento

O tratamento do câncer de mama utiliza várias modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia. Entre essas modalidades terapêuticas, a cirurgia do tumor primário, a avaliação do acometimento axilar e a radioterapia são consideradas formas de tratamento local, enquanto a quimioterapia, a hormonioterapia e a imunoterapia são consideradas formas de tratamento sistêmico (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; GEORGE, 2012). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou após a cirurgia (adjuvante) (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015). Essas estratégias terapêuticas são utilizadas conforme a classificação de risco de recorrência da neoplasia mamaria, que por sua vez leva em consideração o estadiamento TNM e seu agrupamento em estágios, o grau de diferenciação histológica da neoplasia, o resultado da imuno-histoquímica realizada na biopsia tumoral feita para o diagnóstico, a classificação molecular do câncer de mama e as características clínicas dos pacientes (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015;

GOLDHIRSCH et al., 2013; PADILHA et al., 2012; SENKUS et al., 2015).

Conforme o conjunto dos itens acima descritos, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco de recorrência (GOLDHIRSCH et al., 2007). Esta classificação serve para orientar a indicação de quimioterapia adjuvante, sendo que quanto maior o risco, maior deverá ser o benefício do tratamento adjuvante (MOURA, 2018). A classificação de risco de recorrência mais utilizada é a classificação de risco elaborada por um painel de especialistas em *Saint Gallen* no ano de 2007, que será mostrada na Quadro 2 abaixo (GOLDHIRSCH et al., 2007).

Quadro 2: Classificação de risco, Saint Gallen 2007

| Risco | Características |
|---------------|--|
| Baixo | <p>Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T de até 2cms - Grau de diferenciação histológico 1 - Receptor de estrogênio ou progesterona positivo - Receptor HER-2 negativo - Subtipo molecular luminal A - Idade igual ou acima de 35 anos |
| Intermediário | <p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T maior que 2cms - Grau de diferenciação histológico grau 2-3 - Receptor de estrogênio e progesterona negativos - Subtipo molecular luminal B (HER-2 negativo) - Idade abaixo de 35 anos ou - 1 a 3 linfonodos positivos e receptor de estrogênio ou progesterona positivo |
| Alto | <p>Pelo menos 1 dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 ou mais linfonodos positivos - Linfonodo negativo com receptor de estrogênio e receptor de progesterona negativos, T maior que 2cms e HER-2 negativo ou - Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo |

Fonte: (GOLDHIRSCH et al., 2007)

Cirurgia

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial. Existem várias abordagens de acordo com a classificação do tumor. Os tipos de abordagens cirúrgicas utilizados são os seguintes: cirurgia conservadora (tumorectomia) com excisão do tumor e de algum tecido circundante; mastectomia poupadora de pele com remoção da glândula mamária poupando a pele que a reveste, de modo a facilitar a reconstrução mamária; mastectomia simples e total com

remoção de toda a mama, pele e mamilo com preservação dos músculos peitorais; mastectomia radical modificada (mastectomia de Patey) com remoção total da mama, pele e dos gânglios axilares, preservando os músculos peitorais (COELHO, 2008; DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PADILHA et al., 2012; PEREIRA, 2012).

Os procedimentos cirúrgicos mais comuns consistem na mastectomia total e na cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia. A cirurgia conservadora é considerada a técnica cirúrgica alternativa à mastectomia na maioria das doentes com carcinomas ductais in situ (CDIS) e com carcinomas invasores em estágios iniciais (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; PADILHA et al., 2012).

As cirurgias conservadoras de mama, em casos de tumores com axilas clinicamente negativas, são acompanhadas pela técnica do linfonodo sentinela, pela qual os linfonodos axilares do nível I são identificados como positivos por meio do corante azul patente ou de radiotraçador (MOURA, 2018). Somente os linfonodos sentinelas positivos são biopsiados e o esvaziamento axilar só é efetuado caso esses linfonodos sentinelas confirmem a positividade na biopsia (MOURA, 2018).

Radioterapia

A radioterapia tem demonstrado efeitos locais no câncer da mama e tem papel fundamental na terapêutica loco-regional, principalmente após cirurgia conservadora (RODRIGUES, 2012). Contudo, existem estudos que evidenciam que a eficácia da radioterapia no câncer de mama pode ser reduzida devido à falta de sensibilidade à apoptose celular, pela hiperexpressão das proteínas Bcl-2 (B cell lymphoma proteína 2) e p53, que atuam como inibidores da apoptose, em qualquer fase do ciclo celular (AHIRE et al., 2017).

A presença de um dos fatores listados a seguir é suficiente para a indicação de radioterapia após mastectomia, conforme consenso do encontro de Saint Gallen, Suíça, 2013: tumores com diâmetro igual ou maior que 5 centímetros (somar com o tamanho do fragmento de biopsia previa); pele comprometida pelo tumor; dissecação inadequada da axila, margem comprometida (menor do que 1 cm); quatro ou mais linfonodos comprometidos (GOLDHIRSCH et al., 2013; RODRIGUES, 2012).

Terapia sistêmica

A terapia sistêmica é dividida em três modalidades: adjuvante, neoadjuvante e paliativa.

A terapia adjuvante é aquela que é realizada logo após a o tratamento principal, a cirurgia, diminuindo a incidência da disseminação do tumor (MILLER et al., 2014). A terapia adjuvante para o câncer da mama pode aumentar a sobrevivência a longo prazo, prevenindo a recorrência da mesma (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2005). A utilização de quimioterapia adjuvante com antracíclicos no período após a mastectomia total ou a cirurgia conservadora da mama, protelam o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ser este período superior a seis meses desde a realização da cirurgia (RODRIGUES, 2012)

A modalidade de terapia neoadjuvante é aquela realizada antes da cirurgia, sendo usada na neoplasia avançada da mama com o objetivo de diminuir o tamanho do tumor, possibilitando a realização da intervenção cirúrgica, ou em casos nos quais se deseja realizar uma cirurgia conservadora da mama, funcionando como uma terapia tumoral citoredutora prévia, com vistas à diminuição do tamanho da cirurgia, ou nos casos em que a cirurgia não está indicada, como no carcinoma inflamatório de mama (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; MOURA, 2018; “NCI Dictionary of Cancer Terms”, 2011). Os estágios avançados referem-se aos estágios IIIA, IIIB e IIIC, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular (MOURA, 2018).

Já a modalidade de terapia paliativa é aquela usada em pacientes com doença avançada (metastática), sem finalidade curativa, com o propósito de aumentar a sobrevida e proporcionar melhora na qualidade de vida, devendo ser empregada com parcimônia e bom senso. Para tal, deve-se levar sempre em consideração o binômio risco X benefício da terapia a ser utilizada, onde o estado clínico do paciente, suas comorbidades e o perfil de toxicidade da terapia planejada é que irão definir para onde esse binômio penderá (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; MOURA, 2018).

As modalidades terapêuticas de adjuvância e neoadjuvância geralmente utilizam esquemas terapêuticos que combinam quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia. Já a modalidade de terapia paliativa pode utilizar essas mesmas modalidades terapêuticas individualmente ou de forma combinada (MILLER et al., 2014; MOURA, 2018).

As pacientes classificadas como de risco intermediário ou de alto risco de recorrência

devem ser inicialmente consideradas para o tratamento adjuvante, desde que não haja uma contraindicação clínica (GOLDHIRSCH et al., 2013; MOURA, 2018). O tempo para o início da quimioterapia adjuvante deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia. A hormonioterapia adjuvante está indicada para todos pacientes com receptores hormonais positivos (75% de todos os casos), em virtude de apresentar poucos efeitos colaterais ou contraindicações e eficácia comprovada, não devendo ser utilizada concomitantemente à quimioterapia adjuvante (GOLDHIRSCH et al., 2013; MOURA, 2018; SENKUS et al., 2015). A imunoterapia adjuvante com o Transtuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) está indicada para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, com superexpressão do HER-2 confirmado por exame molecular, desde que não exista doença cardíaca sintomática e o exame de ecocardiografia transtorácica não demonstre disfunção ventricular sistólica cardíaca (MAXIMIANO, 2010; MOURA, 2018).

Os agentes quimioterápicos usados no tratamento sistêmico do câncer de mama pertencem a duas categorias distintas: os agentes dependentes do ciclo celular e os agentes independentes do ciclo celular. Os agentes dependentes do ciclo celular são aqueles que somente agem caso a célula tumoral esteja em seu ciclo celular de replicação e os agentes independentes do ciclo celular são capazes de agir na célula tumoral em repouso, independentemente dela estar em seu ciclo de replicação celular (ALMEIDA et al., 2005). Os principais agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer de mama, divididos por categorias e subdivididos por classes, estão demonstrados no quadro 3 abaixo.

Quadro 3: Agentes quimioterápicos utilizados na terapia sistêmica do câncer de mama

| Agentes ciclo celular dependente | Agentes ciclo celular independente |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Agentes antimetabólitos (metotrexate, capecitabina, gencitabina e 5- fluorouracila) - Agentes alcaloides vegetais: alcaloides da vinca (vimblastina e vineralbina), Taxanos (docetaxel e paclitaxel) e inibidores da topoisomerase I e II (vepeside e irinotecan) | <ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos naturais: antracíclicos (doxorubicina, epirrubicina e doxorubicina lipossomal), mitoxantrona e mitomicina - Derivados da platina (cisplatina e carboplatina) - Alquilantes (ciclofosfamida) |

Fonte: (ALMEIDA et al., 2005; GEORGE, 2012)

Os agentes quimioterápicos da classe dos alcalóides vegetais, que agem nos microtúbulos, assim como os que agem inibindo a topoisomerase I ou II, os agentes da classe dos alquilantes, que agem através da alquilação do DNA, os agentes da classe dos antibióticos naturais, mais especificamente os antracíclicos, que agem através da formação de ligações interfilamentares com o DNA e também através da formação de radicais livres do oxigênio e os agentes antimetabólitos, que agem através do bloqueio bioquímico da síntese do DNA, estão relacionados ao desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia (ALMEIDA et al., 2005; CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015).

Os esquemas de quimioterapia sistêmica usados no tratamento adjuvante ou neoadjuvante para o câncer de mama utilizam a combinação de diferentes categorias e classes de agentes quimioterápicos que possuem diferentes mecanismos de ações, visando com isso burlar os mecanismos de resistência às drogas existentes nas células tumorais e aumentar a sua efetividade no tratamento da neoplasia (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; GEORGE, 2012). Os principais esquemas quimioterápicos usados no tratamento adjuvante e neoadjuvante do câncer de mama são: FAC (5-FU/doxorubicina/ciclofosfamida); FEC (5-FU/epirrubicina/ciclofosfamida); AC (doxorubicina/ciclofosfamida); CMF (ciclofosfamida/metotrexato/5-FU); AT (doxorubicina/docetaxel ou paclitaxel); XT (capecitabina/docetaxel); TC (docetaxel/ciclofosfamida); GT (Gemcitabina/paclitaxel) (GEORGE, 2012; GRADISHAR et al., 2017; MOURA, 2018; SENKUS et al., 2015).

As terapias adjuvantes mais utilizadas no tratamento do câncer de mama conforme os grupos de risco de recorrência estão resumidas no quadro 4 abaixo (GOLDHIRSCH et al., 2007; MOURA, 2018).

Quadro 4: Esquemas de tratamento adjuvante sugeridos de acordo com os grupos de risco de recorrência.

| Grupo de risco | Esquema sugerido |
|---------------------|---|
| Risco baixo | Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos. |
| Risco intermediário | AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 |

| | |
|------------|---|
| | ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos. |
| Risco alto | FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. |

Fonte: (GOLDHIRSCH et al., 2007; MOURA, 2018)

Os esquemas de quimioterapia descritos no quadro 4A, no grupo de alto risco de recorrência podem ser utilizados para a quimioterapia neoadjuvante (MOURA, 2018).

Hormonioterapia

A hormonioterapia consiste no bloqueio dos hormônios femininos naquelas pacientes que possuem receptores hormonais positivos. Ela pode ser usada no contexto do tratamento adjuvante ou neoadjuvante e é a pedra fundamental do tratamento da doença metastática (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015; MOURA, 2018; PEREIRA, 2012).

Os principais agentes são: tamoxifeno, um agente usado no tratamento de primeira linha preferencialmente na fase de pré menopausa, os inibidores da aromatase (anastrozole, letrozole e exemestano), que agem impedindo a formação de estrogênios, e que são usados, preferencialmente, na fase de pós menopausa, os análogos do hormônio LHRH, que agem causando inibição do eixo hipotalâmico, causando um quadro similar a uma castração hormonal, muito utilizados em combinação com outros bloqueadores hormonais no tratamento da doença metastática, e o fluvestrante, que é um antagonista competitivo do receptor de estrogênio (RE), usado na fase pós menopausa de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático com RE positivo (LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010; SAAD; BROMBERG; KATZ, 2002; VIANA, 2007).

Imunoterapia

A imunoterapia pode ser usada no tratamento adjuvante ou no tratamento da doença avançada, sendo o trastuzumabe o principal agente disponível. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado da classe IGG, anti-HER-2, que inibe a sinalização e a clivagem proteolítica do domínio extracelular responsável pela ativação do HER-2 (MAXIMIANO, 2010; MOURA, 2018). A incorporação no arsenal terapêutico para o câncer de mama do trastuzumabe foi aprovada pela comissão nacional de incorporação de tecnologias (CONITEC) em 2012 para a terapia adjuvante do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva (MOURA, 2018). Em 2017, o trastuzumabe recebeu aprovação da CONITEC para o tratamento da doença avançada (MOURA, 2018). Outras opções de imunoterapia para o tratamento do câncer de mama avançado são o lapatinibe, um inibidor reversível dos receptores ErbB1 e ErbB2 de tirosina kinase do domínio intracelular do HER-2 (RIERA et al., 2009) e o palbociclib, um inibidor seletivo das cinases dependentes de ciclina 4 e 6, que age bloqueando o ciclo celular da célula tumoral na fase G1 (SUTHERLAND; MUSGROVE, 2009).

Sobrevida

As últimas duas décadas trouxeram avanços importantes na detecção precoce do câncer de mama, por meio de rastreamento populacional. Aliado a isso, houve o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes para o tratamento do câncer de mama, o que levou a uma tendência de declínio das taxas de mortalidade desde o final da década de 1980 e início de 1990 nos países mais desenvolvidos do mundo. Esse declínio, entretanto, não foi reproduzido nas áreas menos desenvolvidas, devido à inequidade de acesso aos serviços de saúde para a população (BW; CP, 2014). No Brasil foi observada uma tendência de aumento da sobrevida global do câncer de mama nas últimas duas décadas. A sobrevida global em 5 anos dos pacientes com câncer de mama no período de 1995-1999 que era 78%, passou para 85% no período de 2005-2009 (INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2012-, 2012; INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2016 - SÍNTESE DE RESULTADOS E COMENTÁRIOS, 2016) e se manteve na faixa de 80-84% no período de 2010-2014 (ALLEMANI et al., 2018).

Outros estudos sobre a sobrevida dos pacientes com câncer de mama no Brasil, também demonstram essa tendência de melhora da sobrevida (GUERRA et al., 2009; HÖFELMANN;

ANJOS; AYALA, 2014; MORAES et al., 2006; PERES et al., 2015). No estudo de uma coorte retrospectiva realizado em Goiânia por Peres, et al, no período de 2008-2013, observou-se sobrevida global de 5 anos de 77,3%, sendo que o percentual de pacientes diagnosticadas no estágio avançado da doença chegava a 40% (PERES et al., 2015). Os dados obtidos no estudo citado são compatíveis com o que foi observado em estudo realizado no INCA sobre o estadiamento inicial dos pacientes com câncer de mama no Rio de Janeiro, no qual encontrou-se que 45,3% das pacientes eram diagnosticadas em estágio avançado da doença (THULER; MENDONÇA, 2005).

Em Juiz de fora, estudando uma coorte retrospectiva de mulheres com câncer de mama que abrangia o período 1998-2000, os autores encontraram sobrevida global de 5 anos de 81,8%, sendo essa sobrevida de 92% nos pacientes diagnosticados no estágio I, 88,3% nos diagnosticados no estágio II, 76% nos diagnosticados no estágio III e de 54% naqueles diagnosticados no estágio IV, sendo que o número de pacientes diagnosticados em estágio avançado foi de 34,7% (GUERRA et al., 2009). Em estudo realizado em Joinville por Hofelmann, et al, com uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama, no período de 2000-2007, a sobrevida global em 10 anos foi de 83,1%, porém a maioria dos pacientes foram diagnosticados em estágios iniciais (53,9% em estágio II). As sobrevidas em 10 anos para os pacientes diagnosticados no estágio I, II e avançado (III e IV) foram respectivamente de: 98%, 81% e de 60% em 10 anos (HÖFELMANN; ANJOS; AYALA, 2014).

Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* (NCI) relatou as expectativas de sobrevida para os pacientes com câncer de mama no ano de 2018 naquele país (“Breast Cancer Survival Rates & Statistics”, 2018). A sobrevida em 5 anos para as mulheres com estágio inicial 0 ou I é de cerca de 100%, nas pacientes com estágio II a sobrevida global em 5 anos é de cerca de 93%, nas pacientes com estágio III é de cerca de 72% e naquelas com estágio IV (câncer de mama metastático) é de cerca de 22% (“Breast Cancer Survival Rates & Statistics”, 2018).

Efeitos colaterais tardios

Com o aumento da sobrevida no câncer de mama, um número cada vez maior de pacientes vive mais e, conseqüentemente, se tornam suscetíveis ao aparecimento de complicações tardias relacionadas ao tratamento. Entre essas complicações tardias, destacam-se as complicações cardiovasculares e o desenvolvimento de uma segunda neoplasia (BODAI,

2015). Os sobreviventes do câncer de mama correspondiam a cerca de 1/4 de todos sobreviventes a longo prazo de todas neoplasias nos Estados Unidos no período de 1975-2007(BODAI, 2015). Além disso, as neoplasias secundárias ao tratamento perfaziam 1/6 do total de todas neoplasias nos Estados Unidos em 2012 (BODAI, 2015).

A medida em que a sobrevida dos pacientes com câncer de mama aumenta, a probabilidade do desenvolvimento de uma segunda neoplasia também aumenta e isso contribui para uma maior magnitude dessa questão (BODAI, 2015; MALMGREN et al., 2016a). A estimativa de incidência acumulada de neoplasias secundárias é de 5% em 10 anos entre os sobreviventes a longo prazo do câncer de mama nos Estados Unidos em 2012 (BODAI, 2015).

Entre as neoplasias secundárias destacam-se as neoplasias mieloides relacionadas à terapia, em virtude de seu prognóstico ruim, com altas taxas de morbidade/mortalidade e limitadas opções terapêuticas (MALMGREN et al., 2016b; WOLFF et al., 2015a).

A experiência do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) refere uma incidência cumulativa de neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama de 0,48% em 10 anos (WOLFF et al., 2015a). A taxa de incidência das síndromes mielodisplásicas relacionadas à terapia para o câncer de mama chega a 0,46 por mil pessoas naqueles expostos ao tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia (WOLFF et al., 2015a). Em pacientes menores de 55 anos a incidência chega a ser 30 vezes maior do que a da população geral (MALMGREN et al., 2016b).

Numa coorte retrospectiva de pacientes de câncer de mama tratadas com quimioterapia adjuvante nos Estados Unidos, no período de 1998 a 2007, observou-se um tempo médio de latência de 5,1 anos desde o diagnóstico do câncer e o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia (T-MN), embora esse tempo tenha variado conforme a terapia empregada (WOLFF et al., 2015a). A frequência dobrou entre 5 e 10 anos após o tratamento (WOLFF et al., 2015a) e a maioria dos pacientes com neoplasias mieloides relacionadas à terapia possuíam alterações no seu cariótipo, geralmente associadas a um mau prognóstico (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015; GANSER; HEUSER, 2017; WOLFF et al., 2015a).

2.2 Neoplasias mieloides relacionadas à terapia (T-MN)

As neoplasias mieloides relacionadas à terapia (T-MN) pertencem ao subgrupo da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) que compreende a Síndrome Mielodisplásica terapia relacionada (T-SMD) e a Leucemia Mieloide Aguda terapia relacionada (T-LMA) e são definidas como os casos de leucemia mieloides aguda (LMA) e/ou de síndrome mielodisplásica (SMD) que ocorrem após exposição previa à terapia citotóxica ou à radioterapia utilizadas para tratamento de uma outra neoplasia ou doença autoimune (ARBER et al., 2016). Casos de neoplasias mieloides relacionadas à terapia estão associados à presença de mutações embrionárias (*germline*) em genes de suscetibilidade ao câncer e, portanto, a história familiar é essencial para identificação da suscetibilidade familiar ao seu desenvolvimento (ARBER et al., 2016).

A LMA é definida pela presença de mais de 20% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea (ARBER et al., 2016), e é causada pela parada maturativa dos precursores mieloides da medula óssea na etapa de mieloblastos, ou pela presença de sarcoma granulocítico. Pode também ser diagnosticada com menos de 20% de blastos, caso haja anormalidades genético-moleculares especificamente associadas à LMA (ARBER et al., 2016). A classificação da LMA foi reformulada em 2016 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e se baseia não somente na morfologia celular, mas também no grau de diferenciação celular, na presença de alterações citogenéticas recorrentes definidoras da doença, em características imunofenotípicas das células que se correlacionam com a ontogenia das mesmas, condições predisponentes e presença de doença extramedular (ARBER et al., 2016). No Quadro 5, pode-se ver a referida classificação.

Quadro 5: Classificação da Leucemia mieloide aguda (LMA) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

| Grupos | Subgrupos |
|--|---|
| LMA com alterações genéticas recorrentes: | <ul style="list-style-type: none"> - LMA com t (8;21) (q22;q22), RUNX1- RUNX 1T1 (AML1-ETO) - LMA com inv (16) (p13.1q22) ou t (16;16) (p13.1;q22);CBDB-MYH11 - LMA <i>Promielocítica</i> com PML – RARA - LMA com t (9;11) (p23.3;q23.3), MLLT3-KMT2A - LMA com t (6;9) (p23;q34.1), DEK-NUP214 - LMA com t (3;3) (q21.3;q26.2); GATA. MECOM - LMA com inv (3) (q21.3;q26.2); GATA. MECOM - LMA Megacarioblástica com t (1;22) (p13.3;q13.3), RBM15-MKL1 - Entidade provisória: LMA com BCR-ABL1 + e LMA com mutação RUNX1 - LMA com mutação bialélica CEBPA - Entidade provisória: LMA com mutação RUNX1 |
| LMA relacionada a Alterações Mielodisplásicas | - |
| Neoplasias Mieloides relacionadas a Terapia | - |
| LMA não especificada, classificada morfológicamente: | <ul style="list-style-type: none"> - LMA minimamente diferenciada - LMA sem maturação - Leucemia Mielomonocítica aguda - Leucemia Monoblástica |

Continua

Quadro 5: Classificação da Leucemia mieloide aguda (LMA) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

| Sarcoma Mieloide | - |
|---|--|
| Proliferação Mieloide Relacionada a Síndrome de Down: | - Mielopoiese anormal transitória (TAM) - LMA associada a síndrome de Down |
| LMA de Linhagem ambígua | - Leucemia indiferenciada aguda - LMA com fenótipo misto (MPAL) com t (9;22) (q43.1; q11.2) /BCR-ABL1 - MPAL com t(v/11q23.3); com rearranjo KMT2A - MPAL B/ Mieloide não especificado - MPAL T/ Mieloide não especificado |

Fonte: (ARBER et al., 2016)

A SMD é uma doença monoclonal da célula tronco hematopoiética, caracterizada pela presença de hematopoiese ineficaz, geralmente expressa por citopenia periférica em uma medula hiperclular (podendo, às vezes, ser hipocelular - variante hipoplásica), com a existência de anormalidades de diferenciação celular em pelo menos uma das três linhagens hematopoiéticas mieloides e cuja propensão para evolução em leucemia mieloide aguda varia conforme os subtipos encontrados (ARBER et al., 2016; GREENBERG et al., 2017). A classificação da SMD também foi reformulada em 2016 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e se baseia na: morfologia, no número e grau de displasias celulares apresentadas, na presença de alterações citogenéticas recorrentes definidoras de doença, na quantidade de blastos mieloides presentes no sangue periférico e/ou medula óssea, na presença de sideroblastos em anel e na faixa etária. (ARBER et al., 2016). Esta classificação está descrita no quadro 6.

Quadro 6: Classificação da SMD pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

| Grupos | Subgrupos |
|------------------------------------|---|
| SMD com displasia unilineal | - |
| SMD com displasia multilineal | - |
| SMD com sideroblastos em anel: | - Com displasia unilineal - Com displasia multilineal |
| SMD com deleção do 5q | - |
| SMD com excesso de blastos tipo I | - |
| SMD com excesso de blastos tipo II | - |
| SMD não classificada: | - Com 1% de blastos - Com pancitopenia e displasia multilineal - SMD baseada em citogenética definidora |
| Citopenia refrataria da infância | - |

Fonte: (ARBER et al., 2016)

Os principais agentes quimioterápicos utilizados em protocolos de tratamento de diversos tipos de câncer e que estão associados ao desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia pertencem às seguintes classes de quimioterápicos: agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes antitubulina (microtúbulos), agentes antracíclicos e agentes inibidores da topoisomerase I e II (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015).

A incidência das neoplasias mieloides relacionadas à terapia varia entre 0,8% e 6,3% em 20 anos (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). O tempo médio de latência após exposição à quimioterapia com agentes da classe dos alquilantes é de 4 a 7 anos, sendo que 2/3 dos casos se apresentam como síndrome mielodisplásica com displasia multilineal, pancitopenia e alterações cromossômicas envolvendo os cromossomas 5 e 7 ou cariótipo complexo. Após a exposição à quimioterapia com agentes da classe dos inibidores da topoisomerase II, o tempo

médio de latência é de 1 a 3 anos e a maioria dos pacientes se apresenta com LMA e com alterações cromossômicas balanceadas envolvendo as bandas 11q23 ou 21q22 (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). O período de latência de exposição aos demais agentes não é muito claro (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015; GANSER; HEUSER, 2017).

Entre todas as SMD, 20% são relacionadas à terapia, enquanto entre todas LMA esse percentual corresponde a 5-10%, sendo que 50% tem cariótipo desfavorável (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). Entre os pacientes com cariótipo desfavorável, 33%-50% apresentam a mutação do gene TP53, que está associada com um prognóstico muito ruim (GANSER; HEUSER, 2017). Metade dos pacientes com neoplasias mieloides relacionadas à terapia se apresentam com uma fase mielodisplásica com menos de 5% de blastos na medula óssea, porém com cariótipo ruim, sendo que o prognóstico está fortemente associado ao genótipo (molecular e citogenético) do que à contagem de blastos (GANSER; HEUSER, 2017).

Os sinais e sintomas, na sua maioria, estão relacionados às complicações da pancitopenia (anemia, plaquetopenia e neutropenia), tais como fraqueza, fadiga, infecções de graus variados de severidade, sangramentos cutâneos como equimoses ou petéquias ou por mucosas como epistaxe, gengivorragia e metrorragia (HOFFMAN; BENZ; SILBERSTEIN, 2018).

Para o diagnóstico e avaliação do prognóstico da doença, os seguintes exames se fazem necessários: anamnese completa, exame físico completo, hemograma completo com contagem de reticulócitos, hematoscopia, aspirado e biópsia de medula óssea, citometria de fluxo do material coletado da medula óssea, citogenética convencional do material coletado da medula óssea, *polymerase chain reaction* (PCR) do material coletado da medula óssea para análise de mutações recorrentes gênicas e, quando possível, a realização de sequenciamento genético de última geração (NGS) para uma análise mutacional mais ampliada (HOFFMAN; BENZ; SILBERSTEIN, 2018).

O índice prognóstico proposto por Quintás-Cardama et al (2014) é o mais utilizado nas T-SMD e se baseia em 7 itens, sendo que cada item vale um ponto, conforme demonstrado no Quadro 7, abaixo.

Quadro 7: Itens que pontuam no Índice prognóstico da Síndrome Mielodisplásica terapia relacionada (T-SMD)

- Idade > 65 anos
- ECOG > 1
- Citogenética adversa (envolvendo o cromossomo 7 ou cariótipo complexo)
- Hg <11 g/dl
- Dependência transfusional
- Plaquetas < que 50.000mm³
- SMD outras que não RA, RCMD ou SMD não classificada(u)

(u) uncertain

Fonte: (QUINTÁS-CARDAMA et al., 2014)

Com base nesse índice, temos três grupos com diferentes prognósticos: grupo de prognóstico favorável (0 - 2 pontos), grupo de prognóstico intermediário (3-4 pontos), grupo de prognóstico desfavorável (5 - 7 pontos), cujas sobrevidas médias são, respectivamente, de 34 meses, 12 meses e menos de 5 meses (QUINTÁS-CARDAMA et al., 2014).

A estratificação de risco de falha ao tratamento nas T-LMA é baseada na genética, e segue a mesma estratificação prognóstica de risco de falha ao tratamento convencional da leucemia mieloide aguda baseado na genética da *European Leukemia Net* (ELN) de 2017(DÖHNER et al., 2017; ESTEY, 2018; GANSER; HEUSER, 2017), que se encontra no quadro 8 abaixo.

Quadro 8: Estratificação prognóstica de risco de falha ao tratamento convencional da Leucemia mieloide aguda baseado na genética da *European Leukemia Net* (ELN)

| Categoria de risco | Anormalidade Genética |
|---------------------|---|
| Risco baixo | <ul style="list-style-type: none"> - t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 - NPM1 mutado sem mutação do FLT3-ITD ou com - Mutação do FLT3-ITD com baixa razão alélica (< 0.5) - Biallelic mutated CEBPA |
| Risco intermediário | <ul style="list-style-type: none"> - NPM1 mutado e FLT3-ITD com alta razão alélica (>0.5) - NPM1 selvagem sem mutação do FLT3-ITD ou com - FLT3-ITD com baixa razão alélica (sem alterações de risco genéticas) - t(9;11)(p21.3;q23.3); rearranjo do gene MLLT3-KMT2A - Anormalidades genéticas não classificadas como favoráveis ou desfavoráveis |
| Risco alto | <ul style="list-style-type: none"> - t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 - t(v;11q23.3); KMT2A rearranjado - t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); - GATA2, MECOM(EVI1) - 5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) - Cariótipo complex ou monossomal - NPM1 selvagem e FLT3-ITD com alta razão alélica - RUNX1 mutado - ASXL1 mutado - TP53 mutado |

Fonte: (DÖHNER et al., 2017)

Entre as T-MN, 84% dos casos apresentam uma anormalidade cromossômica, geralmente complexa. Essas anormalidades são as mesmas vistas na LMA de novo, porém diferem em frequência (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). A maioria das T-MN tem cariótipos de mau prognóstico e pertence aos grupos de risco intermediário e, principalmente, de alto risco, com média de sobrevida de 8-10 meses e sobrevida global em 5 anos menor que 10% (GANSER; HEUSER, 2017).

O tratamento é guiado conforme o índice prognóstico proposto para a T-SMD (QUINTÁS-CARDAMA et al., 2014) e a estratificação de risco genética criado pela ELN em 2017 para a LMA (DÖHNER et al., 2017), além do escore de capacidade funcional, também

conhecido como performance status (PS) e do índice de comorbidade dos pacientes (GANSER; HEUSER, 2017).

A escala de performance status mais utilizada é a proposta pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) demonstrada no quadro 9 abaixo (APPELBAUM et al., 2006).

Quadro 9: Escala de performance status ECOG

| Grau | Escala ECOG |
|------|---|
| 0 | Plenamente ativo, sem restrições. |
| 1 | Restrição de atividade intensa. Capaz de trabalho leve. |
| 2 | Capaz de autocuidados. Incapaz de trabalhar. Menos de 50% do tempo acamado. |
| 3 | Capaz de algum autocuidado. Mais de 50% do tempo acamado. |
| 4 | Incapacidade total. 100% do tempo acamado |
| 5 | Óbito |

Fonte: (APPELBAUM et al., 2006)

O índice de comorbidade mais usado para estratificação do risco de mortalidade não relacionado ao tratamento (NRM) é o índice de comorbidades específicas para transplante de células hematopoiéticas (HCT), proposto por SORROR et al em 2005. Esse índice consegue estratificar três grupos de risco distintos e permite predizer o risco de mortalidade não relacionada ao tratamento em dois anos e a probabilidade de sobrevivência em dois anos, conforme a pontuação alcançada pelo paciente, por meio do modelo de Cox de riscos proporcionais (SORROR, 2005). O HCT pode ser visualizado no Quadro 10, mostrado abaixo.

Quadro 10: Índice de comorbidades específicas para transplante de células hematopoiéticas (HCT)

| Escore (pontos) | Mortalidade não relacionada ao tratamento em 2 anos | Sobrevida em 2 anos |
|----------------------------------|---|---------------------|
| 0 pontos (risco baixo) | 14% | 71% |
| 1-2 pontos (risco intermediário) | 21% | 60% |
| 3 ou mais pontos (risco alto) | 41% | 34% |

Fonte: (SORROR, 2005)

Tratamento da T-SMD

O tratamento da síndrome mielodisplásica relacionada à terapia depende da estratificação de risco prognóstica da doença proposta para a T-SMD (QUINTÁS-CARDAMA et al., 2014) e de características clínicas dos doentes (HOFFMAN; BENZ; SILBERSTEIN, 2018). Entre essas características clínicas deve-se levar em conta a idade, o performance status (PS) e o índice de comorbidade (GREENBERG et al., 2017).

Os pacientes pertencentes ao grupo de prognóstico favorável, que são a minoria, devem ser tratados inicialmente com terapias de baixa toxicidade tais como fatores de crescimento eritroide (eritropoietina recombinante humana) e imunomoduladores (lenalidomida/talidomida) (GREENBERG et al., 2017). Aqueles pacientes que, além de pertencerem ao grupo de prognóstico favorável, apresentam medula óssea hipocelular, comprovada por biopsia, podem receber terapia imunossupressora, acompanhada por suporte clínico e transfusional, conforme necessidade, e, em caso de progressão da doença para um subtipo menos favorável, o transplante alogênico de medula óssea de doador relacionado ou não relacionado compatível, caso o paciente apresente um PS menor que 3 e um índice de comorbidade HCT baixo e/ou intermediário (GANSER; HEUSER, 2017; GREENBERG et al., 2017).

Os pacientes pertencentes ao grupo de prognóstico intermediário ou alto, caso apresentem um PS menor que 3 e um índice de comorbidade HCT baixo, devem ser tratados com esquemas de quimioterapia de indução de remissão similares aos utilizados para o tratamento da LMA de novo ou terapia com agentes hipometilantes, tais como a 5-Azacitidina e a Decitabina (GREENBERG et al., 2017). Pacientes menores de 60 anos podem receber transplante de medula óssea alogênico de doador relacionado ou não relacionado compatível e, se isso não for possível, aqueles que responderam bem à terapia inicial podem ser mantidos com terapia com

agentes hipometilantes, até se encontrar um doador, ou até a falha, ou até que ocorra uma toxicidade relacionada ao tratamento que limite a continuidade do mesmo (GREENBERG et al., 2017; HOFFMAN; BENZ; SILBERSTEIN, 2018) Os pacientes pertencentes a esses grupos de risco e que apresentem índice de comorbidade HCT alto devem receber tratamentos menos intensos e menos tóxicos, associados à terapia de suporte clínico e transfusional, visando a manutenção de sua qualidade de vida (GANSER; HEUSER, 2017; GREENBERG et al., 2017). A utilização de agentes hipometilantes, particularmente da 5- Azacitidina, também pode ser considerada, desde que haja um monitoramento adequado da toxicidade da terapia e que o binômio risco X benefício seja respeitado (GANSER; HEUSER, 2017; GREENBERG et al., 2017).

Tratamento da T-LMA

O grupo de pacientes com risco baixo/intermediário e com t (15;17), segundo a estratificação de risco baseado na genética da ELN, devem ser tratados com os protocolos para Leucemia promielocítica aguda, enquanto aqueles que apresentam LMA com t (8;21) ou inv (16), índice de comorbidade baixo e PS < 3 devem ser tratados com quimioterapia com doses convencionais de citarabina e daunorrubicina (esquema 7+3 infusional), seguido de consolidação com altas doses de citarabina (3g/m²)(DÖHNER et al., 2017; ESTEY, 2018; GANSER; HEUSER, 2017). A indicação de transplante alogênico é controversa e depende do status de doença residual mínima após a primeira consolidação, do índice de comorbidade e do PS dos pacientes. Pacientes com cariótipo intermediário e índice de comorbidade HCT baixo e PS < 3 podem ser tratados com o mesmo esquema acima citado, porém devem ser sempre encaminhados para transplante de medula óssea alogênico, assim que houver doador compatível (GANSER; HEUSER, 2017). O grupo de pacientes classificados como alto risco pela estratificação de risco baseado na genética da ELN, geralmente responde mal aos tratamentos normalmente utilizados. Esses pacientes compreendem o grupo mais numeroso (48% de todos os casos) e apresentam média de sobrevida global à quimioterapia de somente 6 meses (GANSER; HEUSER, 2017). Nos pacientes com idade menor que 50 anos, PS menor que 3 e índice de comorbidade HCT baixo ou intermediário, a terapia de indução convencional com citarabina e daunorrubicina, ou com agente hipometilante, pode ser uma opção, seguida de transplante alogênico naqueles com uma resposta boa (parcial ou completa)(DÖHNER et al., 2017; ESTEY, 2018; GANSER; HEUSER, 2017). Pacientes mais idosos ou com PS ruim (3-4) ou com índice de comorbidade

HCT alto devem ser considerados para tratamento de suporte clínico/transfusional (GANSER; HEUSER, 2017; WELCH et al., 2016).

Transplante de medula óssea alogênico

Para boa parte dos pacientes com T-MN, o transplante de medula óssea alogênico é a forma de tratamento utilizada, pois naqueles com alto risco de recorrência, que correspondem a maioria dos casos, esse é o único com possibilidade de levar a uma sobrevida livre de doença prolongada (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). A maior série relatada de transplante alogênico de medula óssea é a do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) para a qual foram observadas mortalidade relacionada ao transplante de 41% a 48% (aguda e tardia), sobrevida livre de doença e sobrevida global de 21% e 22% em 5 anos, respectivamente, e taxa de recaída em 5 anos de 31% (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015).

Os grupos *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e CIBMTR propuseram uma escala de risco para predição da sobrevida após transplante alogênico de medula óssea para pacientes com T-MN. Essa escala se baseia em quatro fatores: Idade > 35 anos, risco genético ruim, LMA sem remissão completa ou T-MDS avançada e doador outro que não irmão ou doador não relacionado com compatibilidade completa ou parcial com mínima incompatibilidade. Aqueles com nenhum fator de risco tinham uma sobrevida em 5 anos de 50%, os que apresentavam um fator de risco tinham sobrevida de 26% em 5 anos, aqueles com dois fatores de risco tinham sobrevida de 21% em 5 anos, 3 fatores de risco tinham sobrevida de 10% em 5 anos e com 4 fatores de risco tinham sobrevida de 4% em 5 anos (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015).

Novas Terapias

A medicação CPX-351 (Formulação lipossomal de citarabina + daunorrubicina) demonstrou eficácia no tratamento de indução das T-MN em um estudo randomizado de fase III em pacientes idosos. Esse estudo comparou o esquema clássico de quimioterapia de indução de remissão que utilizou a associação convencional de citarabina e daunorrubicina (7+3) com o esquema de quimioterapia que utilizou a medicação CPX-351, com 47,7% de remissão completa no braço da CPX-351 versus 33,3% de remissão completa no braço do esquema de quimioterapia

de associação convencional de citarabina e daunorrubicina. A sobrevida global também foi superior: 9,6 meses no braço da CPX-351 versus 6 meses no braço do esquema de quimioterapia de associação convencional de citarabina e daunorrubicina. O perfil de toxicidade também foi favorável ao CPX-351, o que levou a aprovação dessa droga pelo FDA para uso em T-MN (GANSER; HEUSER, 2017).

A medicação midostaurin é uma droga ativa no tratamento das leucemias mieloides agudas com a mutação do gene FLT3- ITD ou TKD (STONE, 2005). Os resultados obtidos no estudo RATIFY, ensaio clínico de fase III randomizado multicêntrico, mostraram que o grupo que utilizou o midastaurin associado à quimioterapia, nos ciclos da indução de remissão e durante a intensificação com altas doses de citarabina, obtiveram uma sobrevida global em 4 anos de 51,4% contra 44,3% dos pacientes que usaram o placebo (STONE et al., 2017) e, em abril de 2017, essa droga foi aprovada pela *U.S Food and Drug Administration* (FDA) para uso em combinação com a quimioterapia padrão para o tratamento da LMA com mutação do gene FLT3 (CLICK et al., 2018).

A medicação Venetoclax, um potente inibidor oral seletivo do gene BCL-2, mostrou grande potencial no tratamento da LMA, quando associado a agentes hipometilantes em pacientes idosos não elegíveis para tratamento quimioterápico padrão (DINARDO et al., 2019), tendo sido aprovada pelo FDA em novembro de 2018 para essa finalidade (AMY DEZERN, 2019). Isso nos leva a crer que essa combinação poderá se tornar também uma opção atrativa para o tratamento das T-MN não elegíveis para o tratamento quimioterápico padrão da LMA.

3 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama será o câncer mais incidente entre as mulheres no Brasil no biênio 2018-2019, com uma taxa de incidência estimada de 56,33 casos para cada 100.000 habitantes (“INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários”, 2018).

Entre as complicações tardias do seu tratamento, destacam-se, devido ao seu prognóstico ruim, as neoplasias mieloides relacionadas relacionada à terapia (T-MN). Essas neoplasias geralmente estão associadas à presença de alterações de cariótipo de mau prognóstico, tais como deleções parciais ou totais envolvendo o cromossoma 7 e o cromossoma 5, associadas ou não a outras alterações adicionais.(MALMGREN et al., 2016b; WOLFF et al., 2015a) O prognóstico ruim (sobrevida mediana de menos de 1 ano nos casos associados a um cariótipo de mau prognóstico) inerente a essas neoplasias mieloides, pode levar a um aumento da mortalidade tardia das pacientes e comprometer assim o esforço empregado para o controle e cura do câncer de mama, especialmente naquelas pacientes mais jovens e com estágios de doença mais precoces e, portanto, com maiores chances de cura (WOLFF et al., 2015b).

Considerando o progresso no tratamento do câncer de mama, com taxas de remissão após 5 anos de tratamento entre 80-84% no nosso país, (ALLEMANI et al., 2018) e que a média de sobrevivida das neoplasias mieloides relacionadas à terapia com cariótipo de mau prognóstico é de 8-10 meses, (GANSER; HEUSER, 2017) torna-se importante uma maior atenção e cuidado no diagnóstico e manejo das neoplasias mieloides relacionadas à terapia. Isso torna-se mais evidente se levarmos em consideração que a expectativa de vida da mulher no Brasil também vem aumentando gradativamente, tendo atingido 79,6 anos em 2017 (BARROSO, 2017).

A fragilidade do conhecimento inicial sobre o tema, em virtude da aparente escassez de estudos no Brasil e no mundo sobre o mesmo, é o que faz com que nesse contexto, a realização de uma revisão sistemática das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama se mostre importante, pois possibilitará avaliar por meio de um protocolo bem estabelecido a priori e de uma busca explícita, exaustiva e reproduzível da literatura, o grau de evidência dessa associação e a sua importância prognóstica na sobrevivida global das pacientes tratadas com quimioterapia e/ou radioterapia para o câncer de mama.

4 PERGUNTA DO ESTUDO

Existem evidências suficientes na literatura médica que suportem a associação presumida entre o tratamento quimioterápico e/ou radioterápico empregado no câncer de mama e o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia (T-MN)?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a existência de evidências robustas na literatura médica acerca da associação entre o tratamento quimioterápico e/ou radioterápico empregado no tratamento para o câncer de mama e o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia.

5.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

Avaliar a sobrevivência dos pacientes com neoplasias mieloides relacionadas à quimioterapia e/ou radioterapia para o câncer de mama.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Para atender os objetivos propostos, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise sobre neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento quimioterápico e/ou radioterápico para o câncer de mama.

A opção pela realização de uma revisão sistemática se deve ao fato que a mesma proporciona um resumo de estudos sobre uma questão clínica, utilizando métodos explícitos para pesquisa, avaliação crítica e síntese sistemática da literatura mundial (SACKETT et al., 1996). A utilização de uma abordagem sistemática visa minimizar os vieses e os erros aleatórios, uma vez que a seleção, identificação e inclusão dos estudos são feitas de forma transparente e estabelecidas a priori, por meio de um protocolo de revisão bem estabelecido (CHALMERS I; ALTMAN DG, 1995)

A revisão sistemática é considerada mais efetiva e confiável que uma revisão narrativa, pois essa última utiliza critérios subjetivos de seleção, identificação e inclusão dos estudos, uma pergunta de estudo ampla e não muito estruturada, além de uma avaliação mais subjetiva, calcada no chamado “*vote-counting*”, no qual estudos com tamanhos amostrais diferentes, magnitudes de efeito diferentes e desenhos distintos têm a mesma importância para a síntese dos resultados (CHALMERS I; ALTMAN DG, 1995; POCOCK, 1995; SACKETT et al., 1996). Isso faz com que na revisão narrativa, inferências nem sempre sejam baseadas em evidências, diferentemente da revisão sistemática (POCOCK, 1995; SACKETT et al., 1996).

6.1 DIRETRIZ DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Essa revisão foi construída entre maio de 2019 e janeiro de 2020, tendo como base as recomendações do protocolo PRISMA-P 2015 e está registrada no Prospero pelo número: CRD42019118481.

6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critérios de elegibilidade foram incluídos estudos analíticos publicados ou não, acerca das neoplasias mieloides relacionadas a terapias (quimioterápica e/ou radioterápica) empregadas no tratamento de pacientes com câncer de mama, com idade igual ou superior a 18

anos, sem restrição de ano de publicação e idioma.

6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da revisão os estudos acerca das neoplasias mieloides relacionadas a terapias (quimioterapia e/ou radioterapia) empregadas para o tratamento de outras neoplasias ou para o tratamento de outras doenças não neoplásicas.

6.4 ESTRUTURAÇÃO DA PERGUNTA DO ESTUDO

A estratégia utilizada para o desenvolvimento da pergunta do estudo foi a estratégia PICO/PECO (Paciente, Intervenção (Exposição), Comparação e Desfecho). Esse desenho de estudo considera o P como toda a população com câncer de mama com idade igual ou superior a 18 anos, a Intervenção (Exposição) o tratamento com quimioterapia e ou radioterapia empregados, a Comparação com o grupo de pacientes com câncer de mama não submetido ao tratamento quimioterápico e ou radioterápico para o câncer de mama e o desfecho (Outcome) o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento.

6.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ESTUDOS

A busca dos artigos, trabalhos científicos, teses e anais de simpósios e congressos sobre o tema se deu até junho de 2019 e foi realizada nas seguintes bases eletrônicas: Medline (Pubmed Central), Cochrane Library, Embase (Embase.com), Web of Science, Lilacs. O acesso a literatura cinzenta foi realizado por meio da busca do Banco de teses do portal da Capes, Banco de teses do Ibict (Instituto Brasileiro de Ciência e Tecnologia), Theses Database e busca na internet via Google Acadêmico. Foi realizada ainda a busca manual e a busca via referências cruzadas. Resumos de trabalhos científicos de congressos e simpósios também foram analisados. Os descritores: MESH, DeCS (Lilacs), e Emtree (Embase), foram usados nas línguas inglesa (MESH, Emtree e DeCS), portuguesa (DeCS) e espanhola (DeCS). Serão utilizados os seguintes termos em inglês para busca inicial na base Medline (PubmedCentral): (((breast[tiab] OR mammar*[tiab]) AND (cancer[tiab] OR onco*[tiab] OR malignan*[tiab] OR tumor*[tiab] OR carcin*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab])) OR Breast neoplasms[mh]) AND (radiotherapy[sh] OR radiother*[tiab] OR drug therapy[sh] OR Antineoplastic Agents[mh] OR chemother*[tiab] OR drug*[tiab])) AND ((Neoplasms, Second Primary[mh] OR second*[tiab]

OR subsequent[tiab] OR Therapy-related[tiab]) AND (t-MN[tiab] OR t-MDS[tiab] or TRL[tiab] OR Myelodysplastic Syndromes[mh] OR Myelodysplastic Syndrome*[tiab] OR Leukemia, Myeloid, Acute[mh] OR Leukemia, Myeloid[mh] OR Leukemia*[tiab] OR leukaem*[tiab] OR Myelo*[tiab]))).

6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, usando a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)* 2013 para os estudos observacionais (BAE, 2016; LUCHINI et al., 2017) e o Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2019 version (RoB 2.0), para os ensaios clínicos randomizados controlados.

A escala NOS para estudos de Coorte é compreendida por 3 domínios: seleção (0-4 pontos), comparabilidade (0-2 pontos) e desfecho (0-3 pontos). Total possível de pontos entre 0 e 9 pontos. A escala NOS para estudos de Caso-Controlle também é composta por 3 domínios: seleção (0-4 pontos), comparabilidade (0-2 pontos) e exposição (0-3 pontos). Total possível de pontos entre 0 e 9 pontos. Vale ressaltar que a NOS é uma escala e não um score de pontos, portanto quanto maior o número de pontos do estudo nessa escala, melhor sua qualidade (LUCHINI et al., 2017). Em virtude da falta de uniformidade quanto a um escore para graduação dos estudos como de qualidade baixa, moderada e alta, foi adotado uma escore baseado nos percentis de pontos possíveis dessa escala. Esse mesmo critério foi adotado em outro estudo prévio de revisão sistemática com meta-análise (YARMOLINSKY et al., 2016). Assim um estudo com pontuação de 0-3 pontos foi considerado de baixa qualidade, um estudo com pontuação de 4-6 pontos foi considerado de qualidade moderada e um estudo com pontuação de 7-9 pontos foi considerado de alta qualidade. Os formulários originais da NOS foram anexados na seção dos apêndices.

6.7 ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Todos os estudos coletados foram adicionados no programa endnote e as duplicatas foram eliminadas formando a coleção 1. Essa coleção 1 foi exportada para uma planilha eletrônica e encaminhada para dois revisores responsáveis pela seleção dos artigos para leitura dos títulos e resumos, para verificação da adequação dos critérios de inclusão e exclusão. Artigos sem resumo foram excluídos. Esses artigos selecionados fizeram parte da coleção 2 da qual foram obtidos os

textos completos. Essa coleção 2 foi exportada também para uma planilha eletrônica e encaminhada para os dois revisores responsáveis pela seleção dos artigos. Os dois revisores responsáveis pela seleção leram os textos completos e eliminaram qualquer artigo que não se adequasse nos critérios de inclusão ou se adequasse aos critérios de exclusão. Os artigos que não puderam ser obtidos como texto completo para leitura, esgotadas todas as possibilidades para sua obtenção, foram excluídos. Os artigos remanescentes formaram a coleção 3 que foi exportada para uma planilha eletrônica e encaminhada para os dois revisores responsáveis pela seleção dos artigos. O conteúdo final dessa coleção 3 foi então avaliado criticamente por ambos revisores. Foi apresentado um fluxograma completo de todas etapas de seleção dos estudos para a revisão sistemática.

6.8 EXTRAÇÃO DE DADOS

Uma planilha eletrônica específica foi desenvolvida para coletar os dados do material selecionado para a coleção 3. As informações foram coletadas de cada estudo de forma independente pelos dois. Foram coletadas as seguintes informações: ano do estudo, tamanho amostral, local do estudo, tipo do estudo, medidas de associação empregadas em cada estudo com seus respectivos valores, idade dos participantes, tipo de tratamento empregado no câncer de mama, classificação das neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento, drogas quimioterápicas empregadas no tratamento e suas respectivas doses caso disponíveis, tipo e doses de radioterapia empregadas no tratamento, caso disponíveis, as análises estatísticas realizadas nos estudos e a sobrevida dos casos das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama que, porventura, tenham sido relatados nesses estudos.

6.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese qualitativa dos resultados foi apresentada em uma tabela explicativa dos estudos incluídos na revisão sistemática com meta-análise. A análise da síntese qualitativa mostrou a aparente existência de uma grande heterogeneidade clínica entre os estudos. Em virtude dessa aparente grande heterogeneidade clínica entre os estudos, optou-se, pela realização da síntese quantitativa dessa revisão sistemática (meta-análise) através da utilização do modelo de efeitos aleatórios (BORENSTEIN, 2009; BORENSTEIN et al., 2010). A medida de efeito combinada

utilizada para estimativa do efeito global dessa meta-análise foi o risco relativo. Essa medida combinada de efeito foi obtida do modelo de efeitos aleatórios utilizando-se o software R (versão 5.5.1), que é um ambiente de Programa livre para computação estatística e gráfica, utilizando os pacotes Meta e Metafor.

Para a avaliação da heterogeneidade dos estudos, foi utilizado o teste Q de Cochrane para homogeneidade e a estatística I^2 (Índice de Higgins), além da inspeção visual do gráfico de floresta (*forest plot*) (BORENSTEIN, 2009; BORENSTEIN et al., 2010).

Após essa análise quantitativa inicial, ficou evidente a existência de uma grande heterogeneidade estatística entre os estudos, razão essa pela qual foi feita primeiramente uma análise de sensibilidade, análise essa que foi incapaz de modificar a alta heterogeneidade entre os estudos, sendo então realizada a análise quantitativa de subgrupos visando-se a diminuição dessa heterogeneidade.

Primeiramente analisamos o subgrupo de estudos cuja exposição de risco para a ocorrência do desfecho do estudo foi a exposição à radioterapia isoladamente e, depois, o subgrupo em que a exposição de risco para a ocorrência do desfecho foi a exposição à quimioterapia isoladamente ou associada à radioterapia. Essa primeira análise de subgrupos teve como objetivo tornar os dois grupos mais homogêneos em relação à exposição de risco para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama, e avaliar se existe diferença de risco para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama entre esses dois subgrupos.

Na segunda análise quantitativa de subgrupos realizada, analisou-se o subgrupo de estudos nos quais a maior parte do seu desenvolvimento ocorreu no período anterior ao ano de 1991 (grupo A) e um segundo subgrupo de estudos, cujo desenvolvimento, em sua maior parte, ocorreu a partir do ano de 1991 (grupo B). Essa segunda análise de subgrupos, relacionada à época do seu desenvolvimento, foi efetuada para obter maior homogeneização dos estudos em cada grupo, devido às modificações ocorridas nos tratamentos utilizados para o câncer de mama ao longo do tempo, assim como para avaliar se existe diferença significativa em relação ao risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama entre esses subgrupos com épocas distintas de desenvolvimento dos estudos.

A terceira análise quantitativa de subgrupos de estudos foi realizada a partir da divisão dos estudos em dois subgrupos com base na idade mediana dos pacientes incluídos. O primeiro

subgrupo de idade foi composto pelos estudos cuja mediana de idade de seus participantes era menor que 60 anos. O outro subgrupo de idade foi composto pelos estudos cujos participantes apresentavam mediana de idade igual ou maior que 60 anos. O objetivo dessa análise de subgrupos por idade foi diminuir a heterogeneidade dos estudos em relação ao tratamento realizado para o câncer de mama, por meio de uma maior homogeneização das idades dos participantes, o que, de alguma forma, poderia estar influenciando na escolha da terapia utilizada, e avaliar a existência de diferenças de suscetibilidade entre os pacientes dos dois grupos de idade, quanto ao desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama.

Em virtude da persistência de uma alta heterogeneidade entre os estudos incluídos nessa meta-análise a despeito da realização da análise de subgrupos, foi realizada a meta-regressão com as seguintes variáveis explicativas: exposição (radioterapia isolada ou quimioterapia associada ou não a radioterapia), idade (grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos e o grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era superior ou igual a 60 anos), estadiamento (0-III como estágio limitado e IV como estágio avançado) e época (grupo de estudos nos quais a maior parte do desenvolvimento dos mesmos se deu em um período anterior ao ano de 1991 e grupo de estudos nos quais a maior parte do desenvolvimento se deu a partir do ano de 1991). A variável desfecho foi a medida de efeito combinada dessa meta-análise (risco relativo de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama) (BAKER et al., 2009; BORENSTEIN, 2009).

Após o término da meta-análise, não foi realizada a avaliação do viés de publicação. Os métodos utilizados para essa finalidade, tais como a inspeção do gráfico de funil (*Funnel Plot*), a correlação por postos de Begg e Mazumdar e o teste de regressão linear de Egger's, que avalia o efeito de estudos pequenos (BORENSTEIN, 2009; VIECHTBAUER, 2007), não foram utilizados nessa meta-análise, em virtude das limitações da aplicação dessas técnicas para a avaliação do viés de publicação em meta-análises com grande heterogeneidade, pois essa, por si só, pode levar à assimetria do gráfico do funil, sem que isso represente verdadeiramente um viés de publicação, além de comprometer o poder de detecção dos demais testes comumente utilizados para avaliação do viés de publicação (teste de Egger e correlação por postos de Begg e Mazumdar). (VIECHTBAUER, 2007; IOANNIDIS; TRIKALINOS, 2007).

7 RESULTADOS

Os resultados qualitativos da revisão sistemática em conjunto com a análise da qualidade dos estudos estão apresentados na seção 7.1 e os resultados quantitativos na seção 7.2.

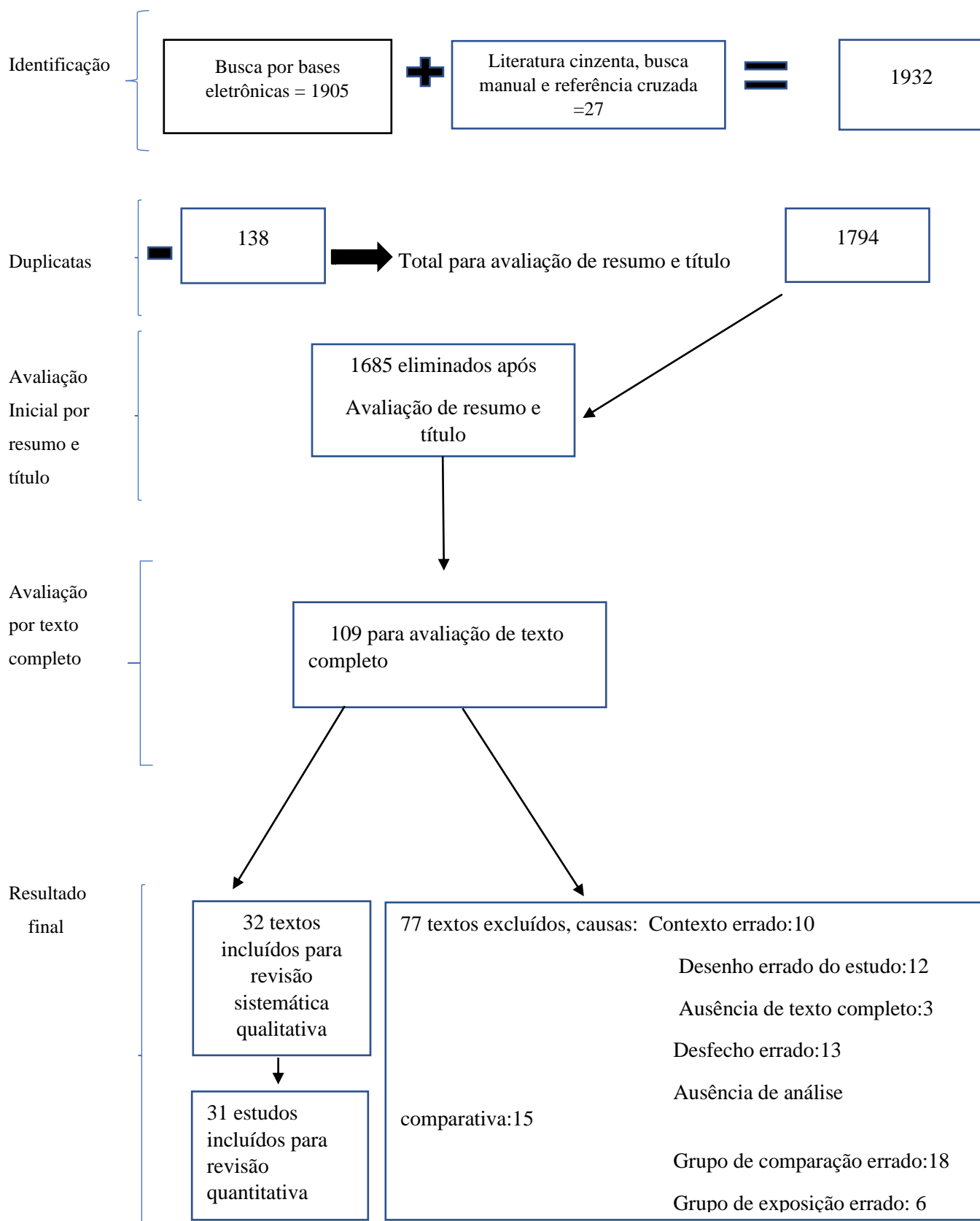
7.1 RESULTADOS QUALITATIVOS E ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A busca dos artigos, trabalhos científicos, teses e anais de simpósios e congressos sobre o tema resultou na obtenção de 1905 textos para avaliação inicial dos títulos e dos resumos, com vistas à seleção daqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão dessa revisão.

A busca manual e a busca via referências cruzadas acrescentaram mais 27 textos para avaliação inicial dos títulos e resumos, totalizando assim 1932 textos para análise inicial. Desses 1932 textos selecionados inicialmente, 138 textos duplicados foram excluídos, restando assim 1794 textos para avaliação de títulos e resumos.

A avaliação criteriosa desses textos, resultou na exclusão de 1685 textos por não adequação aos critérios de inclusão, ou que não se enquadravam nos critérios de exclusão. Essa seleção resultou na obtenção de 109 artigos para análise dos textos completos. Nessa etapa, 77 textos foram excluídos por diferentes motivos: desenho errado do estudo, contexto errado do estudo, ausência de texto completo, ausência de análise comparativa, grupo de comparação errado, exposição de interesse errada (não clara) e desfecho errado. Isso resultou, então, num total de 32 textos completos para realização da revisão sistemática qualitativa e 31 selecionados para síntese quantitativa (meta-análise). Essas etapas estão discriminadas no diagrama adaptado de busca e seleção do PRISMA-P 2015 exposto na figura 1 (SHAMSEER et al., 2015).

Figura 1 - Diagrama adaptado de busca e seleção do Prisma



Os 32 estudos selecionados para essa revisão sistemática com meta-análise foram avaliados criteriosamente por dois investigadores independentes para extração dos dados relevantes desses artigos e as discrepâncias entre eles foram dirimidas por um terceiro investigador. Os dados coletados desses estudos serão descritos sucintamente de forma descritiva, no quadro 11.

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Câncer de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|----------------------------|-------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--|---|---|---|-------------------------|--------------------------|
| LM Burt et al, 2017 | EUA, Inglês | The Breast (35), 2017:122-129 | Coorte (1973-2008) | 374.993 | RR=1,4 [CI95%, 1,29-1,52] | -58 anos -8,9 anos | I-III | - | Rxt externa regional e braquiterapia | 557 LMA | NA |
| C Rubino et al, 2000 | França Inglês | Breast cancer research and treatment (61), 2000:183-195 | Coorte (1973-1992) | 4.416 | RR=4,6 [CI95%, 2,5-8,2] | -55 anos -9,5 anos | 0-IV | - | RxT externa regional | 11 LMA | NA |
| H Kaplan et al, 2013 | EUA, Inglês | Breast cancer Res Treat (137), 2013:863-867 | Coorte (2001-2009) | 79.756 | RR=2,34 [CI95%, 1,49-3,46] | -15-85 anos -4,14 anos | 0 | - | Externa Local e regional | 22 LMA e SMD | NA |
| AM Zeidan et al, 2017 | EUA, Inglês | Plos One, September (13), 2013: 1-15 | Coorte (2001-2009) | 60.426 | RR=1,38 [CI95%, 1,10-1,71] | -67-94 anos -8,6 anos | I-III | - | Externa local, regional e Braquiterapia | 176 LMA e SMD | NA |
| Li-Min Sun et al, 2015 | China, Inglês | Medicine Maio (94), 2015: 1-9 | Caso-controle Nested (2000-2011) | 792 | RR=1,55 [CI95%, 1,059-2,2659] | -65,2 anos 1-11 anos Mediana NA | I-IV | Alquilantes, antimetabólicos e inibidores da topoisomerase II | Externa regional e local | SMD 115 | NA |
| R Rouchoudhuri et al, 2004 | Reino Unido Inglês | British journal of cancer (91), 2004:868-872 | Coorte (1961-2000) | 64.782 | RR=2,65 [CI95%, 1,55-4,25] | -18-65 anos -> que 10 anos | 0-III | - | NA | LMA 39 | NA |

Continua

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Continuação

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Ca de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|---|---|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| MA Andersson et al,1992 | Dinamarca Inglês | Acta oncologica(31),1992:259-263 | Coorte (1977-1982) | 3.538 | RR=2,67 [CI95%, 0,518-13,68] | -67anos -8 anos | 0-III | - | Externa regional | LMA 5 | Sobrevida mediana de 4,8 meses |
| Rochelle E,Curtis et al 1992 | EUA Inglês | NEJM (326),1992:1745-1751 | Caso-Coorte (1973-1985) | 315 | RR= 3,03 [CI95%,1,92-4,76] | -58 anos -5,32 anos | I-IV | Melfalano, MTX, CTX 5-FU Doxorrubicina VCR | Externa regional | LMA e SMD 60 | NA |
| Per Hahn et al,1994 | Canada Inglês | Acta Oncologica (33),1994:599-602 | Caso-Coorte (1970-1985) | 55 | RR=5,33 [CI95%, 0,71-39,25] | -Maior que 18 anos -3-14 anos Mediana NA | I-IV | NA | NA | LMA 8 | NA |
| RS Lavey et al,1990 | EUA Inglês | Cancer (66), Setembro1, 1990:874-881 | Coorte (1970-1981) | 1.081 | RR=0,6 [CI95%, 0,23-11,7] | -54,8 anos -5,2 anos | I-III | CTX MTX 5-FU Melfalano | Externa regional e braquiterapia | LMA 4 | NA |
| AC Wolff et al,2015 | EUA Inglês | JCO (22), 2014:1-11 | Coorte (1998-2007) | 20.013 | RR=2,7 [CI95%, 0,65-11,1] | -53,9 anos --5,1 anos | I-III | CTX Antraciclínicos Taxanos | NA | LMA e SMD 37 | Sobrevida mediana de 13,6 meses |

Continua

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Continuação

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Ca de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|--------------------------|-------------------------|---|--------------------|-------------------------|--------------------------------|--|---|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| AS Rosenstock et al,2017 | EUA Inglês | Cancer (00), 2017:1-8 | Coorte (2003-2009) | 92.110 | RR=1,44 [CI95%,1,269-1,617] | -74 anos -7anos | I-III | CTX taxanos 5-FU MTX Antraciclínicos | NA | LMA e SMD 351 | NA |
| P Valagussa et al,1987 | Italia Inglês | JCO (5), 1987: 1138-1142 | Coorte (1973-1978) | 845 | - | -52 anos -10 anos | I-III | CTX 5-FU MTX | NA | 0 | NA |
| AM Zeidan et al,2015 | EUA Inglês | Blood (126), 2015:1676 | Coorte (2004-2011) | 63.543 | RR=1,071 [CI95%,0,79-1,44] | -67-94 anos -4 anos | I-III | - | Externa, regional e local | LMA e SMD 89 | NA |
| RE Smith et al,2003 | EUA Inglês | JCO (21), 2003:1195-1204 | Coorte (1984-1998) | 8.563 | RR= 16,1 [CI95%,11,5-21,4] | -49 anos -7,4 anos | I-III | Adriamicina CTX | Externa local | LMA e SMD 43 | NA |
| R Saso et al,2000 | Reino Unido Inglês | British Journal of Cancer (83), 2000:91-94 | Coorte (1984-1995) | 1.774 | RR= 10,1 [CI95%,3,5-16,7] | -54anos -5 anos | I-III | MTX Mitoxantrona Mitomicina | Externa regional | LMA e SMD 9 | Sobrevida mediana de 10 meses |
| LM Morton et al,2013 | EUA Inglês | Blood (121), 2013: 2996-3004 | Coorte (1975-2008) | 121.864 | RR=4,6 [CI95%,4,02-5,25] | -52,6 anos -1-33 anos Mediana NA | I-IV | NA | NA | LMA 223 | NA |
| MG Martin et al,2009 | EUA Inglês | Breast cancer Res Treat (118), 2009:593-598 | Coorte (1973-2002) | 420.076 | RR= 1,83 [CI95%,1,56-2,11] | > que 15 anos > que 5 anos | I e III | NA | Externa regional e local | LMA 390 | NA |

Continua

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Continuação

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Ca de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------|--|---|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M Schaapveld et al,2008 | Holan-da Inglês | JCO (26), 2008:1239-1246 | Coorte (1989-2003) | 58.068 | RR=2,81 [CI95%,2,15-3,61] | -58 anos -5,4 anos | I-IV | CTX MTX 5-FU Antraciclínicos | Externa regional e local | LMA 61 | NA |
| JA Malmgren et al,2016 | EUA Inglês | Leukemia Research (47),2016: 178-184 | Coorte (1990-2014) | 11.684 | RR=5,5 [CI95%,3,47-8,6] | -63 anos > que 7 anos | I-III | CTX Doxorrubicina | NA | SMD 27 | Sobrevida mediana de 23 meses |
| HG Kaplan et al,2011 | EUA Inglês | BMC cancer (11), 2011:1-10 | Coorte (1990-2005) | 5.790 | RR=3,94 [CI95%,2,34-6,15] | -57 anos -7,16 anos | I-III | CTX MTX 5-FU Taxanos Antraciclínicos | Externa local e regional | LMA e SMD 17 | Sobrevida mediana de 9 meses |
| G Chaplain et al,2000 | França Inglês | JCO (18), 2000:2836-2842 | Coorte (1982-1996) | 3.093 | RR=7,4 [CI95%,3,5-13,5] | -59,2 >que 5 anos | I-III | Mitoxantrona CTX 5-FU MTX Antraciclínicos | NA | LMA 10 | NA |
| HG Kaplan et al,2004 | EUA Inglês | Cancer (101),2004:1529-1536 | Coorte (1992-1999) | 2.866 | RR=0,11 [CI95%,0,010-1,20] | -57 anos -5,4 anos | 0-III | CTX MTX 5-FU Taxanos Etoposide Platinas | NA | LMA e SMD 2 | Sobrevida mediana de 40 meses |

Continua

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Continuação

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Câncer de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|---------------------------|-------------------------|---|--------------------|-------------------------|--|--|---|---|------------------|-------------------------|--------------------------------|
| B Fisher et al,1985 | EUA Inglês | JCO (12), 1985:1640-1645 | Coorte (1971-1984) | 8.483 | RR=5,96 [CI95%,1,43-24,5] | -56 anos -7 anos | I-IV | Mustarda nitrogenada 5-FU MTX VCR Doxorrubicina | Externa regional | LMA e SMD 37 | Sobrevida Mediana de 2,4 meses |
| MA Andersson et al,1990 | Dinamarca 1990 | Cancer (1), 1990: 2460-2464 | Coorte (1984-1986) | 71 | RR=3,39 [CI95%,41-1223] Análise feita somente sobre LMA | -61 anos -4 anos | III-IV | Predmustina MTX 5-FU Mitoxantrona | NA | LMA 5 | Sobrevida mediana de 2,4 meses |
| MA Andersson et al,1991 | Dinamarca 1991 | Journal of the national cancer institute (83),1991: 1013-1017 | Coorte (1977-1982) | 3.538 | RR=3,21 [CI95%, 0,645-15,75] | > que 60 anos -7,9 anos | I-III | - | Externa regional | LMA 6 | NA |
| Hong Kyu Jung et al, 2017 | Korea Inglês | Annals of surgical treatment research (93),2017: 287-292 | Coorte (1989-2014) | 3.344 | RR= 7,2 [CI95%, 1,45-21,05] | -50 anos > 10 anos | I-III | CTX MTX 5-FU Adriamicina | NA | LMA 3 | NA |

Continua

Quadro 11 Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Continuação

| Ano do estudo e autor | País de origem e idioma | Referência | Tipo de estudo | Número de participantes | Medida de efeito | Mediana de idade dos participantes e tempo de acompanhamento mediano | Estádio do Câncer de mama dos participantes | Drogas de Qt usadas | Rxt Usada | Nº total e tipo de T-MN | Sobrevida Global da T-MN |
|--------------------------|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------|-----------------------------|--|---|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| L Mellenkjaer et al,2006 | UICC (multinacional) Inglês | Int J Cancer (118), 2006: 2285-2292 | Coorte (1943-2000) | 525.527 | RR=2,1 [CI95%, 1,76-2,47] | -59,8 anos -7,2 anos | I-IV | NA | NA | LMA 140 | NA |
| L Bazirre et al, 2016 | França Inglês | Cancer Radiotherapie,2016: 1-6 | Coorte (1981-2000) | 17.745 | RR=4,46 [CI95%, 2,85-7,0] | >18 anos -13,4 anos | I-III | CTX 5-FU MTX Taxanos Epirrubicina Doxorrubicina | Externa regional e local | LMA 43 | NA |
| YM Kirova et al,2008 | França Inglês | British Journal of cancer (98), 2008:870-874 | Coorte (1981-1997) | 16.705 | RR=3,95 [CI95%, 1,06-14,57] | -56,2 anos -10,5 anos | I-III | CTX MTX 5-FU Epirrubicina Doxorrubicina | Externa regional e local | LMA 44 | NA |
| Jin-Li-wei et al,2019 | China Inglês | International journal of clinical oncology (19), March,2019:1-7 | Coorte (2000-2014) | 406.115 | RR=4,98 [CI95%, 4,51-5,49] | ->que 18 anos -> que 5 anos | I-III | NA | NA | LMA 402 | NA |
| P Valagussa et al,1994 | Italia Inglês | Annals of Oncology (5),1994: 803-808 | Coorte (1973-1990) | 2.465 | RR=2,30 [CI95%, 0,41-5,74] | -48 anos -12 anos | I-III | CTX MTX 5-FU Doxorrubicina | Externa local | LMA 3 | 2 meses |

Grande parte dos estudos, (quinze), foram desenvolvidos nos Estados Unidos (BURT et al., 2017a; CURTIS et al., 1992; FISHER et al., 1985; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004, 2011; KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990; MALMGREN et al., 2016b; MARTIN et al., 2009; MORTON et al., 2013; ROSENSTOCK et al., 2018; SMITH, 2003; WOLFF et al., 2015b; ZEIDAN et al., 2015, 2017b), enquanto que dos dezessete restantes, doze se desenvolveram na Europa (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1991, 1992; VALAGUSSA et al., 1994; VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987; BAZIRE et al., 2017; CHAPLAIN et al., 2000; RUBINO et al., 2000; ROYCHOUDHURI et al., 2004a; SASO et al., 2000; SCHAAPVELD et al., 2008; KIROVA et al., 2008). Os últimos cinco estudos tiveram origens diversificadas, dois foram realizados na China (WEI; JIANG; SHAO, 2019; SUN et al., 2015^a), um na Coreia (JUNG et al., 2017), um no Canadá (HAHN; NELSON; BARAL, 1994) e um se desenvolveu em um consórcio mundial de vários países (MELLEMKJÆR et al., 2006).

O tempo de acompanhamento mediano das pacientes com câncer de mama nos estudos incluídos nessa revisão sistemática também variou bastante, com alguns apresentando mediana de acompanhamento de somente 4 anos (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; ZEIDAN et al., 2015) e outros com tempo de acompanhamento mediano igual ou superior a 12 anos (VALAGUSSA et al., 1994; BAZIRE et al., 2017)

A maioria dos estudos incluídos nessa revisão sistemática foi de estudos de coorte (29 estudos), sendo que somente três estudos caso-controle (CURTIS et al., 1992; HAHN; NELSON; BARAL, 1994; SUN et al., 2015a) foram selecionados para essa revisão.

Apenas oito, entre os estudos incluídos nessa revisão sistemática, avaliaram de forma isolada a exposição dos pacientes com câncer de mama à radioterapia como fator de risco para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia (ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1991, 1992; BURT et al., 2017a; KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; ROYCHOUDHURI et al., 2004a; RUBINO et al., 2000; ZEIDAN et al., 2015, 2017a). Já 24 estudos avaliaram a exposição dos pacientes com câncer de mama à quimioterapia, associada ou não à radioterapia, como fator de risco para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; BAZIRE et al., 2017; CHAPLAIN et al., 2000; CURTIS et al., 1992; FISHER et al., 1985; HAHN;

NELSON; BARAL, 1994; JUNG et al., 2017; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004, 2011; KIROVA et al., 2008; LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990; MALMGREN et al., 2016b; MARTIN et al., 2009; MELLEMKJÆR et al., 2006; MORTON et al., 2013; ROSENSTOCK et al., 2018; SASO et al., 2000; SCHAAPVELD et al., 2008; SMITH et al., 2003; SUN et al., 2015; VALAGUSSA et al., 1994; VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987; WEI; JIANG; SHAO, 2019; WOLFF et al., 2015a).

Em relação à idade dos participantes dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, apenas oito estudos apresentaram mediana de idade de seus participantes maior ou igual a 60 anos (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1991, 1992; MALMGREN et al., 2016b; ROSENSTOCK et al., 2018; SUN et al., 2015b; ZEIDAN et al., 2015, 2017a); todos os demais estudos tinham mediana de idade de seus participantes menor que 60 anos.

Somente nove dos estudos incluíram pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; CURTIS et al., 1992; FISHER et al., 1985; HAHN; NELSON; BARAL, 1994; MELLEMKJÆR et al., 2006; MORTON et al., 2013; RUBINO et al., 2000; SCHAAPVELD et al., 2008; SUN et al., 2015b).

A obtenção do risco relativo (RR) foi realizada de forma direta dentro da coorte do estudo (grupo de comparação interno) em 13 estudos (ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1991, 1992; CURTIS et al., 1992; FISHER et al., 1985; HAHN; NELSON; BARAL, 1994; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004; KIROVA et al., 2008; ROSENSTOCK et al., 2018; LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990; SUN et al., 2015b; WOLFF et al., 2015b; ZEIDAN et al., 2015, 2017). Em 1 estudo incluído na síntese qualitativa (VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987), não foi possível se obter o risco relativo por impossibilidade matemática de cálculo (0 casos de T-MN tanto no grupo exposto quanto no grupo controle não exposto).

Já em 18 estudos que utilizaram bases de dados populacionais, o risco relativo foi obtido de forma indireta através da *standard incidence ratio* (SIR) (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990; BAZIRE et al., 2017; BURT et al., 2017b; CHAPLAIN et al., 2000; JUNG et al., 2017; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2011; KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; MALMGREN et al., 2016b; MARTIN et al., 2009; MELLEMKJÆR et al., 2006; MORTON et al., 2013; ROYCHOUDHURI et al., 2004b;

RUBINO et al., 2000; SASO et al., 2000; SCHAAPVELD et al., 2008; SMITH et al., 2003; VALAGUSSA et al., 1994; WEI; JIANG; SHAO, 2019).

Apenas em dois estudos a medida de efeito obtida mostrou-se protetora quanto ao risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia em relação à exposição a quimioterapia e/ou radioterapia (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004; LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990).

Os únicos parâmetros dos estudos que mantiveram uma homogeneidade foram o idioma utilizado, visto que, todos os estudos incluídos nessa meta-análise utilizaram o inglês como linguagem e o sexo dos participantes, onde quase todos os pacientes incluídos nesses estudos eram do sexo feminino. Apenas um estudo (SASO et al., 2000), incluiu pacientes do sexo masculino (seis pacientes masculinos e 1768 pacientes femininos foram incluídos nesse estudo).

A análise qualitativa dos estudos incluídos nessa revisão sistemática mostrou uma heterogeneidade clínica entre os estudos, principalmente em relação à idade dos participantes, tempo de acompanhamento, estágio do câncer de mama dos participantes, tipo de exposição dos participantes, local de realização e época de desenvolvimento dos estudos. Isso nos levou a optar para a realização da síntese quantitativa (meta- análise) por meio da utilização do modelo estatístico de efeitos aleatórios.

No total, 32 estudos foram avaliados quanto a sua qualidade pela NOS, sendo 29 estudos de coorte e três estudos de caso-controle. Os três artigos de estudo caso-controle obtiveram, conforme os critérios adotados, uma alta qualidade com notas 8, 8 e 9 pontos na escala NOS respectivamente. Já os 29 artigos de estudo de coorte tiveram maior heterogeneidade quanto a qualidade dos estudos. Um total de dez dos 29 estudos de coorte (34,5%), obtiveram uma pontuação considerada de média qualidade pelos critérios adotados, enquanto 19 dos 29 estudos de coorte obtiveram pontuação considerada de alta qualidade pelos critérios adotados (65,5%). A descrição da qualidade dos estudos individualmente está detalhada nos quadros 12 e 13 abaixo.

Quadro 12 Análise de qualidade dos estudos caso-controle

| Estudo | Seleção | Comparabilidade | Exposição | Total |
|------------------------------|---------|-----------------|-----------|-------|
| Rochelle F,Curtis et al 1992 | 4 | 2 | 2 | 8 |
| Per Hahn et al,1994 | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Li-Min Sun et al,2015 | 4 | 2 | 2 | 8 |

Quadro 13 Análise de qualidade dos estudos de coorte

| Estudo | Seleção | Comparabilidade | Desfecho | Total |
|--------------------------|---------|-----------------|----------|-------|
| B Fisher et al,1985 | 2 | 2 | 3 | 7 |
| P Valagussa et al,1987 | 3 | 0 | 3 | 6 |
| RS Lavey et al,1990 | 4 | 1 | 3 | 8 |
| MA Andersson et al,1990 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| MA Andersson et al,1991 | 4 | 1 | 3 | 8 |
| MA Andersson et al,1992 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| P Valagussa et al,1994 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| R Saso et al,2000 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| C Rubino et al,2000 | 2 | 2 | 3 | 7 |
| G Chaplain et al,2000 | 2 | 2 | 3 | 7 |
| RE Smith et al,2003 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| HG Kaplan et al, 2004 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| Rouchoudhuri et al,2004 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| L Mellenkjaer et al,2006 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| M Schaapveld et al,2008 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| YM Kirova et al,2008 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| MG Martin et al,2009 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| HG Kaplan et al,2011 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| HG Kaplan et al,2013 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| LM Morton et al,2013 | 3 | 2 | 2 | 7 |

Continua

Quadro 13 Análise de qualidade dos estudos de coorte

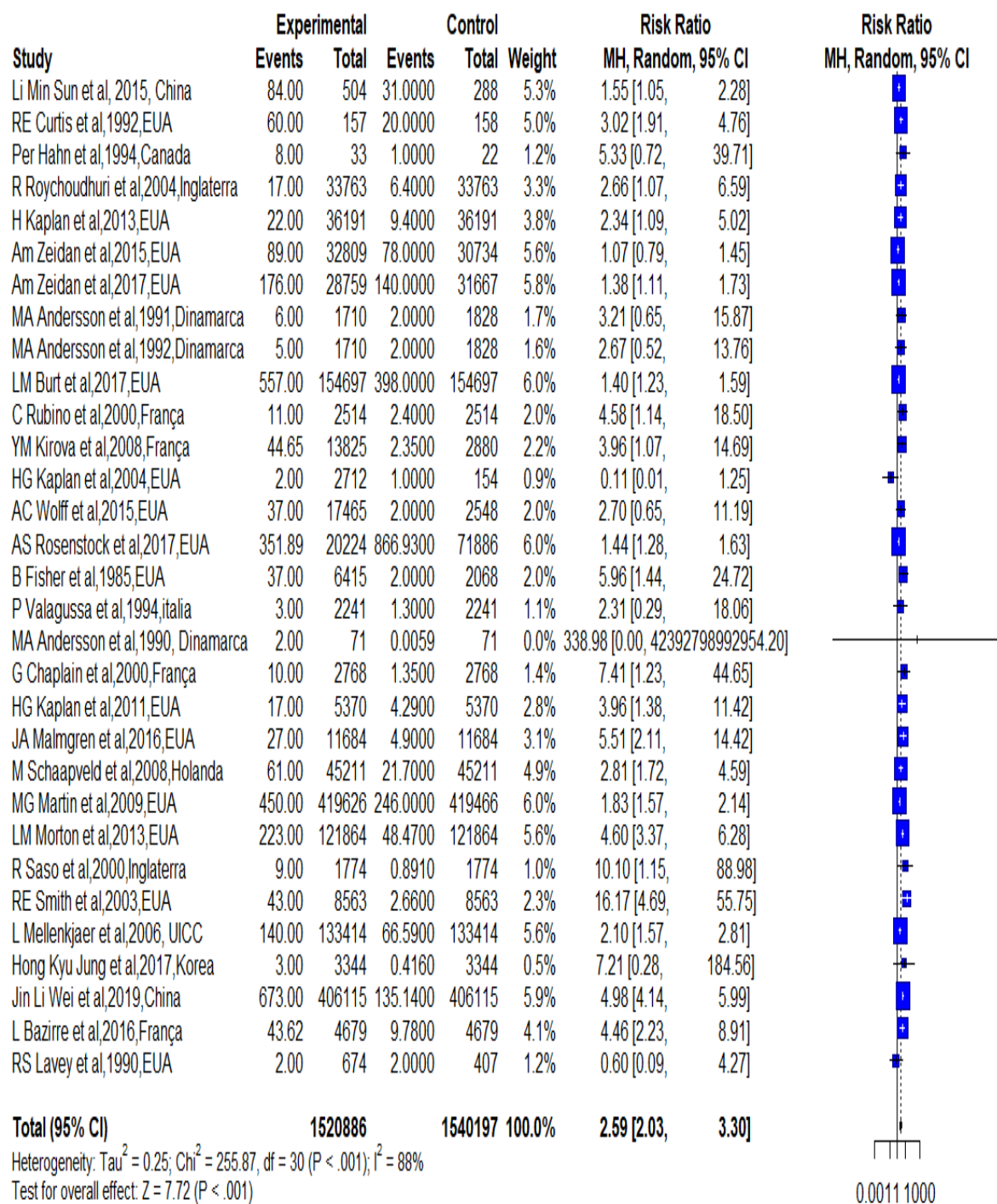
Continuação

| Estudo | Seleção | Comparabilidade | Desfecho | Total |
|---------------------------|---------|-----------------|----------|-------|
| AC Wolff et al,2014 | 4 | 2 | 2 | 8 |
| AM Zeidan et al,2015 | 4 | 2 | 2 | 8 |
| L Bazirre et al, 2016 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| JA Malmgren et al,2016 | 2 | 1 | 3 | 6 |
| AS Rosenstock et al,2017 | 3 | 2 | 2 | 7 |
| Hong Kyu Jung et al, 2017 | 3 | 1 | 3 | 7 |
| AM Zeidan et al,2017 | 4 | 2 | 3 | 9 |
| LM Burt et al,2017 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Jin-Li-wei et al,2019 | 3 | 2 | 2 | 7 |

7.2 RESULTADOS QUANTITATIVOS (META-ANÁLISE)

Foi efetuada a meta-análise de 31 dos 32 estudos incluídos nessa revisão sistemática, sendo que um estudo incluído para síntese qualitativa (VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987) foi excluído da síntese quantitativa por impossibilidade matemática de cálculo do risco relativo (0 casos de T-MN tanto no grupo exposto quanto no grupo controle não exposto). Vide figura 2.

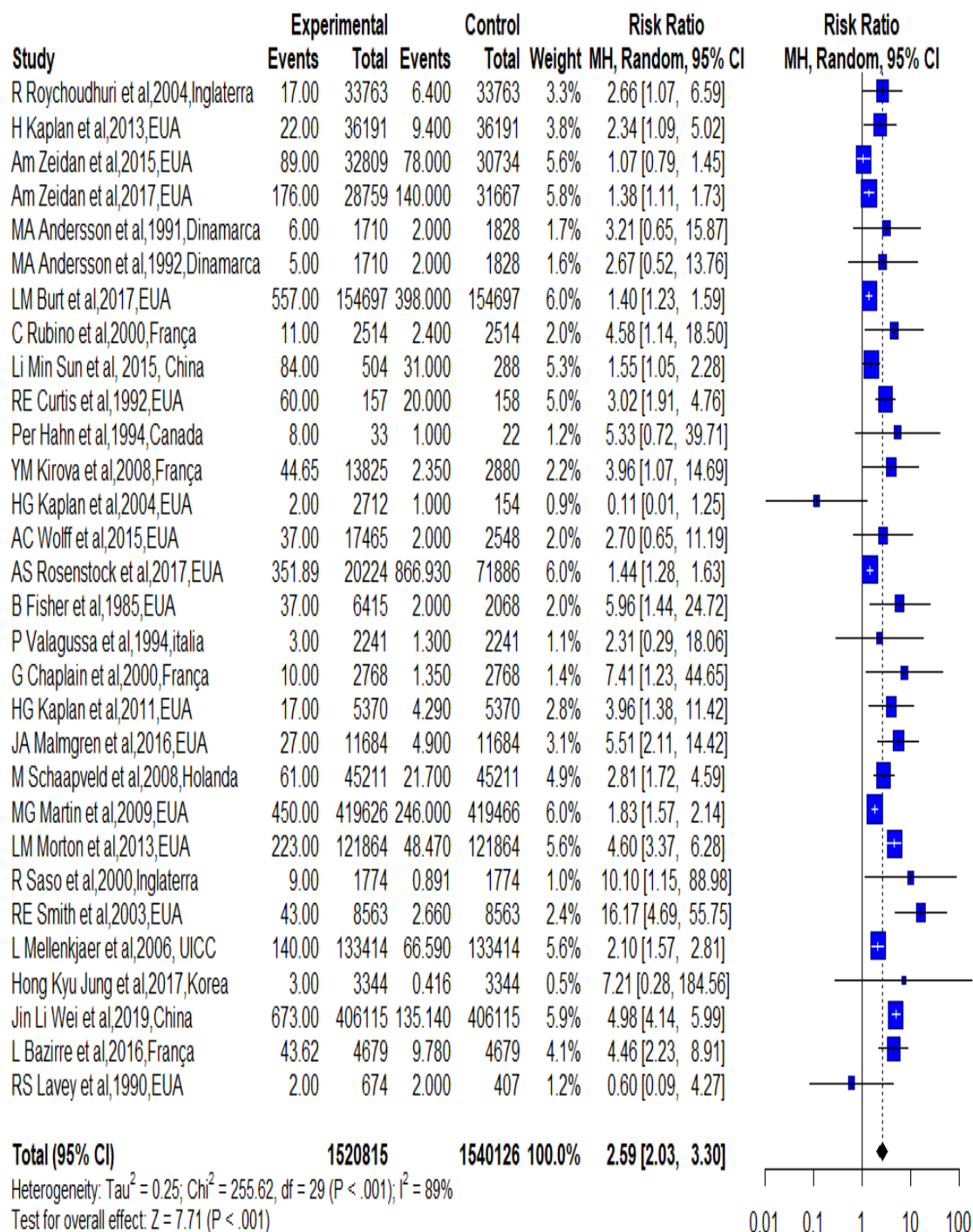
Figura 2: Gráfico de floresta de todos os estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama.



A meta-análise inicial mostrou risco relativo de 2,59 (IC 95% 2,03-3,30) para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia nas pacientes com câncer de mama expostas ao tratamento quimioterápico e/ou radioterápico em relação às não expostas. Tendo em vista a alta heterogeneidade dessa meta-análise, (estatística Q de Cochran: $\text{Chi}^2=255,87$ e p valor $< 0,001$; índice de Higgins (I^2) de 88%), optou-se pela realização de uma análise de sensibilidade, na tentativa de diminuir a heterogeneidade.

Para a análise de sensibilidade, foi excluído o estudo de MA Anderson et al, 1990, da Dinamarca, que apresentava uma medida de efeito bem discrepante em relação aos demais estudos. Além disso esse estudo apresentava baixa precisão e variabilidade muito alta e, conseqüentemente, um peso muito baixo dentro dessa meta-análise (figura 3).

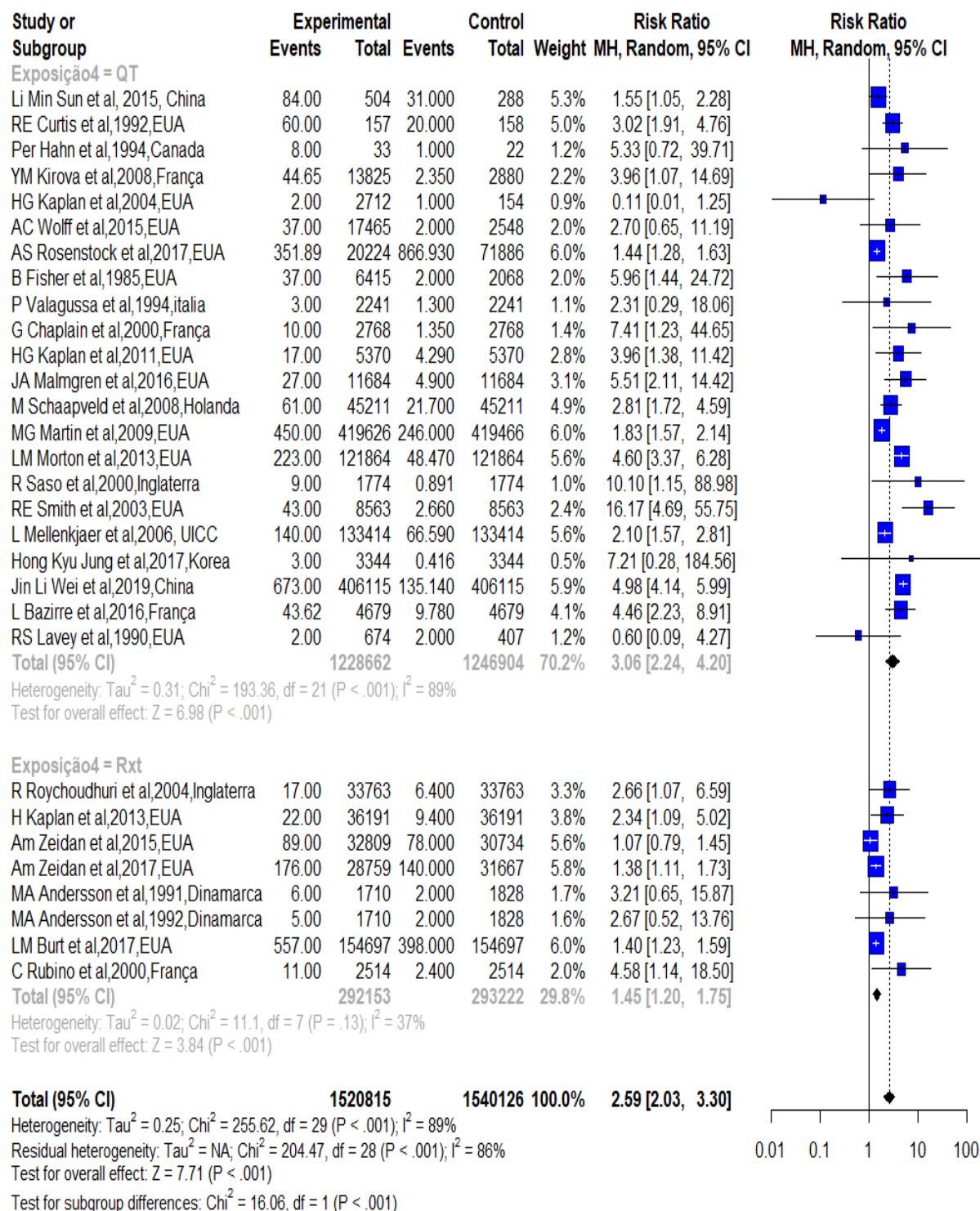
Figura 3: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama após análise de sensibilidade.



Apesar da análise de sensibilidade, a heterogeneidade dessa meta-análise continuou significativa (estatística Q de Cochran: Chi^2 de 255,62 e p valor $< 0,001$; Índice de Higgins de 89%). Não houve mudança na medida de efeito combinado após a análise de sensibilidade: risco relativo 2,59; IC95% [2,03-3,30]. Dessa forma, optou-se pela exclusão do referido estudo desta meta-análise.

A primeira análise de subgrupos realizada avaliou o efeito da exposição a radioterapia isoladamente em comparação com a exposição a quimioterapia associada ou não à radioterapia quanto ao risco de desenvolvimento das T-MN (figura 4).

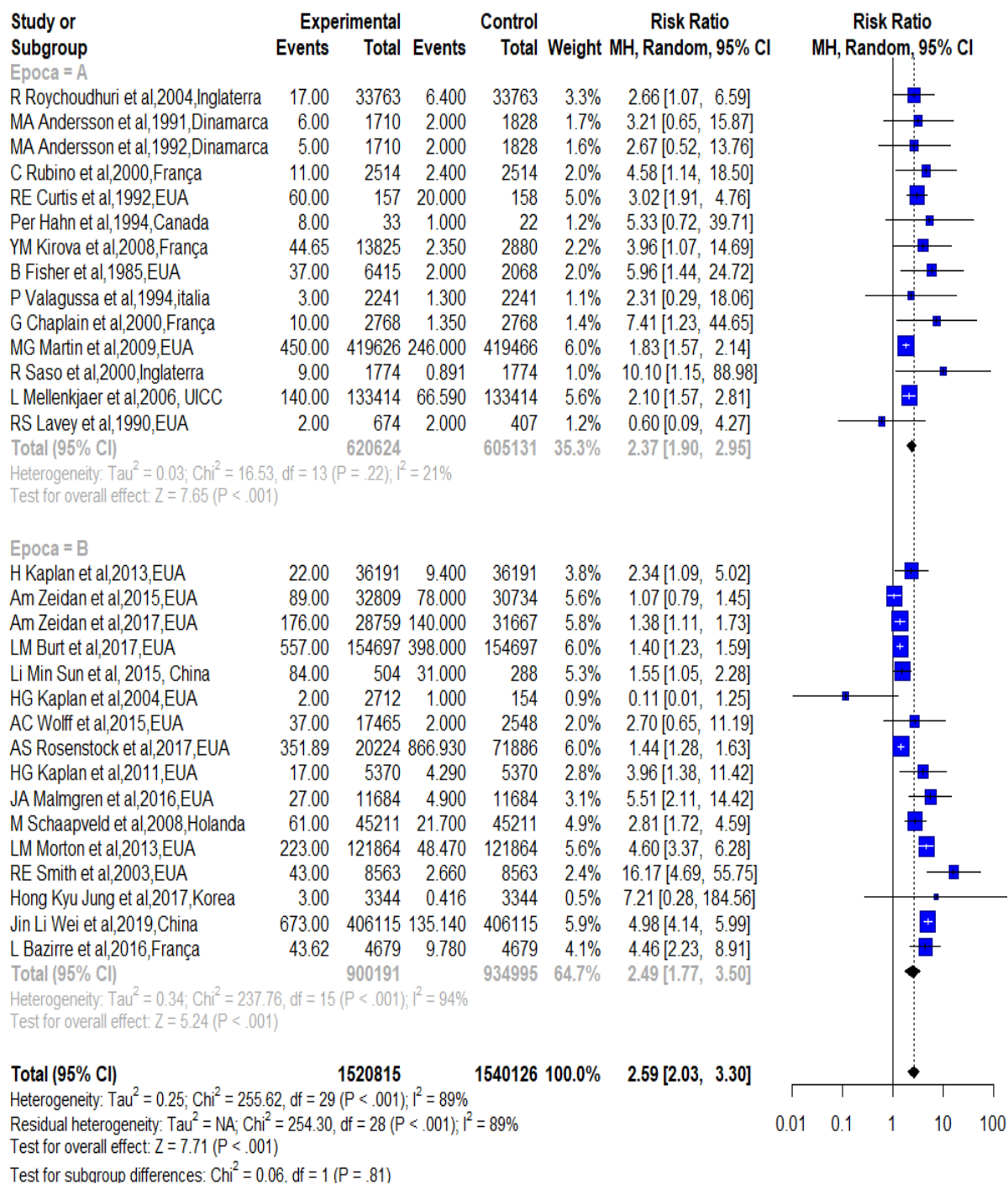
Figura 4: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos da exposição ao risco de T-MN.



Essa primeira análise de subgrupos mostrou uma diferença significativa de risco para o desenvolvimento da T-MN entre o grupo de pacientes com câncer de mama exposto ao tratamento com radioterapia em relação ao grupo exposto ao tratamento com quimioterapia associada ou não à radioterapia. O risco relativo foi de 3,06 para o grupo exposto à quimioterapia associada ou não à radioterapia em relação ao seu grupo controle não exposto, contra um risco relativo de 1,45 para o grupo exposto somente à radioterapia em relação ao seu grupo controle não exposto (p valor $< 0,001$). Entretanto quando analisamos o efeito dessa análise de subgrupos em relação à heterogeneidade, apenas no subgrupo de estudos que tinham como fator de risco a exposição somente à radioterapia, essa diminuiu de forma importante (Q de Cochran p valor = 0,13 e índice de Higgins (I^2) de 37%). Já a o subgrupo dos estudos que tinham como fator de risco a exposição à quimioterapia associada ou não à radioterapia permaneceu com heterogeneidade significativa (Q de Cochran p valor $< 0,001$ e índice de Higgins de 89%). Dessa forma, a heterogeneidade residual para a meta-análise de todos os estudos (grupo total) permaneceu alta, com um índice de Higgins de 86% e estatística Q de Cochran com p valor $< 0,001$.

Na segunda análise de subgrupos realizada avaliou-se a diferença do risco relativo para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama entre o grupo de estudos nos quais a maior parte do seu desenvolvimento ocorreu em período anterior ao ano de 1991 (grupo A) e o grupo de estudos no quais a maior parte do desenvolvimento se deu a partir do ano de 1991 (grupo B), como pode ser observado na figura 5 a seguir.

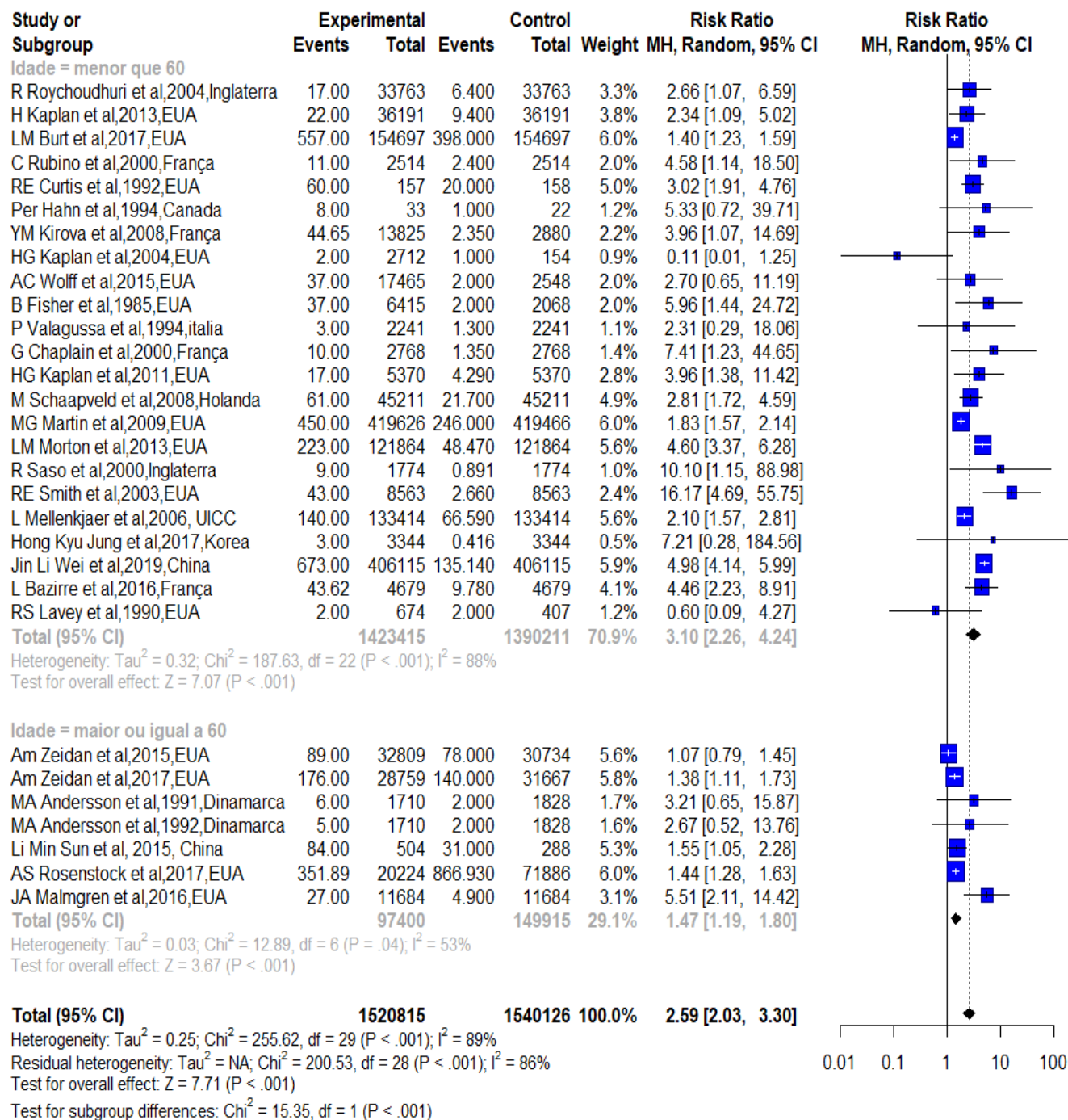
Figura 5: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos da época de desenvolvimento dos estudos: Grupo A (estudos que se desenvolveram antes de 1991) e grupo B (estudos que se desenvolveram a partir de 1991)



Nessa análise de subgrupos, no grupo A observou-se risco relativo de 2,37 para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia em relação ao seu grupo controle não exposto, enquanto no grupo B, o risco relativo correspondeu a 2,49 em relação ao seu grupo controle não exposto. A diferença do risco relativo encontrado nesses dois grupos não foi significativa (p valor 0,81). Quando analisou-se o efeito dessa análise de subgrupos em relação à heterogeneidade dos estudos, apenas o grupo A obteve redução importante da mesma: (Q Cochran p valor 0,22 e índice de Higgins (I^2) de 21%). Já o grupo B permaneceu com uma grande heterogeneidade entre os estudos (Q Cochran p valor $< 0,001$ e índice de Higgins (I^2) de 94%). Já a heterogeneidade residual para a meta-análise de todos os estudos (grupo total) permaneceu alta, com índice de Higgins de 89% e estatística Q Cochran (p valor $< 0,001$).

A terceira análise de subgrupos realizada avaliou o risco relativo de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento para o câncer de mama no grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos, e no grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era igual ou superior a 60 anos (figura 6).

Figura 6: Gráfico de floresta dos estudos dessa meta-análise que avaliaram o risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama com análise de subgrupos de idade.



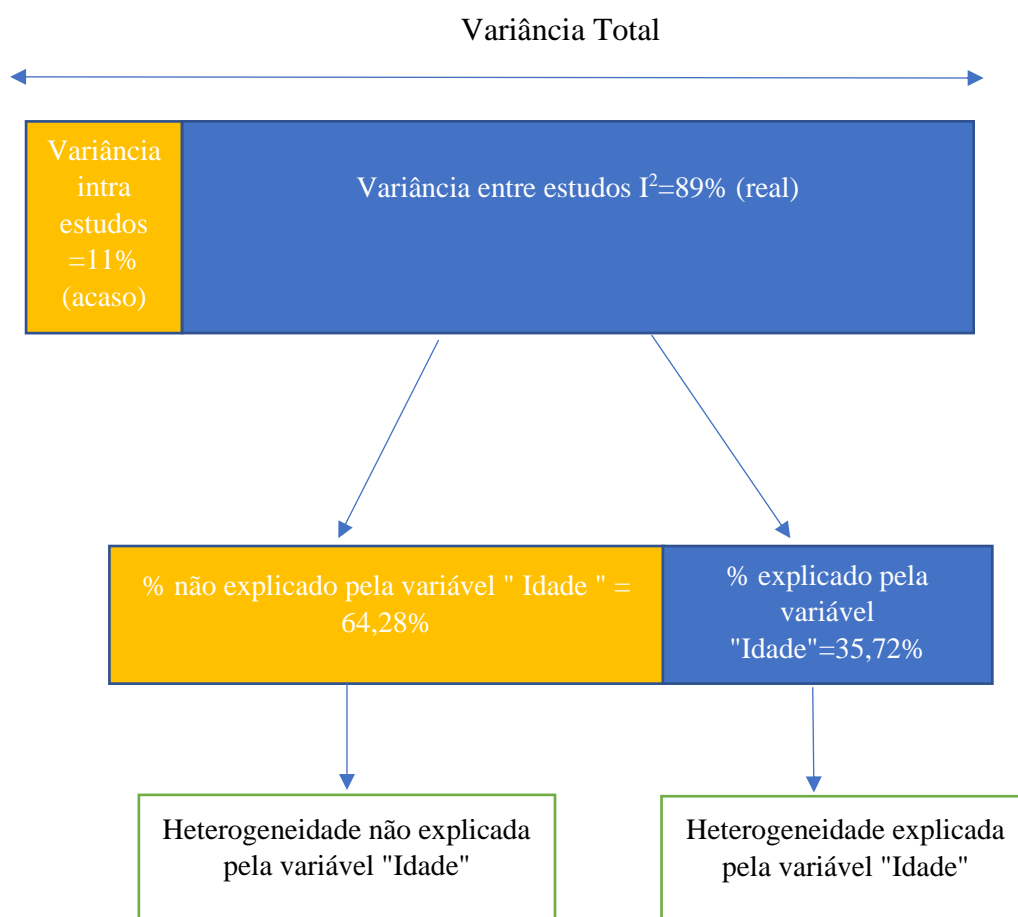
Nessa análise, no grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos verificou-se risco relativo de 3,10 para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia em relação ao seu grupo controle não exposto. No grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era igual ou superior a 60 anos observou-se risco relativo de 1,47 em relação ao seu grupo controle não exposto. A diferença do risco relativo encontrada nesses dois grupos foi significativa (p valor $< 0,001$). Quando analisamos o efeito dessa análise de subgrupos em relação à heterogeneidade dos estudos, apenas o grupo no qual a mediana de idade dos participantes era igual ou superior a 60 anos apresentou redução da heterogeneidade entre os estudos, embora ainda tenha se mantido significativa (Q Cochran p valor = 0,04 e índice de Higgins de 53%). Já o grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos permaneceu com uma grande heterogeneidade: (Q Cochran p valor $< 0,001$ e índice de Higgins de 88%). A heterogeneidade residual para a meta-análise de todos estudos (grupo total) permaneceu alta, com um índice de Higgins de 86% e estatística Q Cochran com p valor $< 0,001$.

Em virtude da heterogeneidade residual dessa meta-análise ter permanecido alta apesar das técnicas aplicadas (análise de sensibilidade e análise de subgrupos), foi realizada a meta-regressão com as seguintes variáveis explicativas: exposição (radioterapia isolada ou quimioterapia associada ou não a radioterapia), idade (grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos e o grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era superior ou igual a 60 anos), estadiamento (0-III como estágio limitado e IV como estágio avançado) e época (grupo de estudos onde a maior parte do desenvolvimento dos mesmos se deu em um período anterior ao ano de 1991 e grupo de estudos onde a maior parte do desenvolvimento dos mesmos se deu a partir do ano de 1991). A variável desfecho foi a medida de efeito combinada dessa meta-análise (risco relativo de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama).

A variável idade mostrou-se importante para o ajuste do desfecho. Após a realização da meta-regressão, o risco relativo para o desenvolvimento das T-MN dos participantes dos estudos incluídos nessa meta-análise com idade inferior a 60 anos foi de 3,24, com um intervalo de confiança de 95% (IC95%) de [2,49-4,22]. Já o risco relativo dos participantes dos estudos incluídos nessa meta-análise com idade igual ou superior a 60 anos foi de 1,65, com um IC95% de [1,03-2,64]. O efeito do moderador (idade) no ajuste do desfecho dessa meta-regressão foi

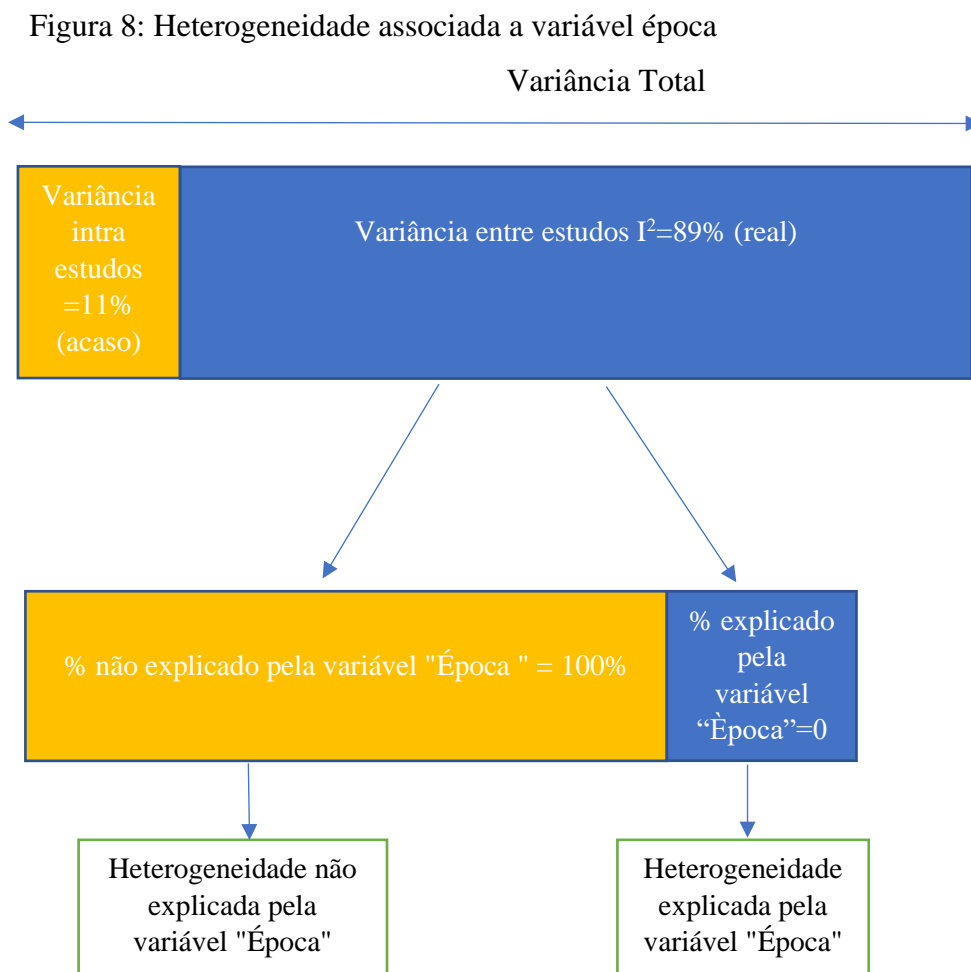
significativo: p-valor de 0,0047. A variável idade foi responsável por 35,72% da variabilidade entre os estudos (figura7). O índice de inconsistência dessa meta-análise, entretanto, ainda permaneceu alto (81,79%).

Figura 7: Heterogeneidade associada a variável idade



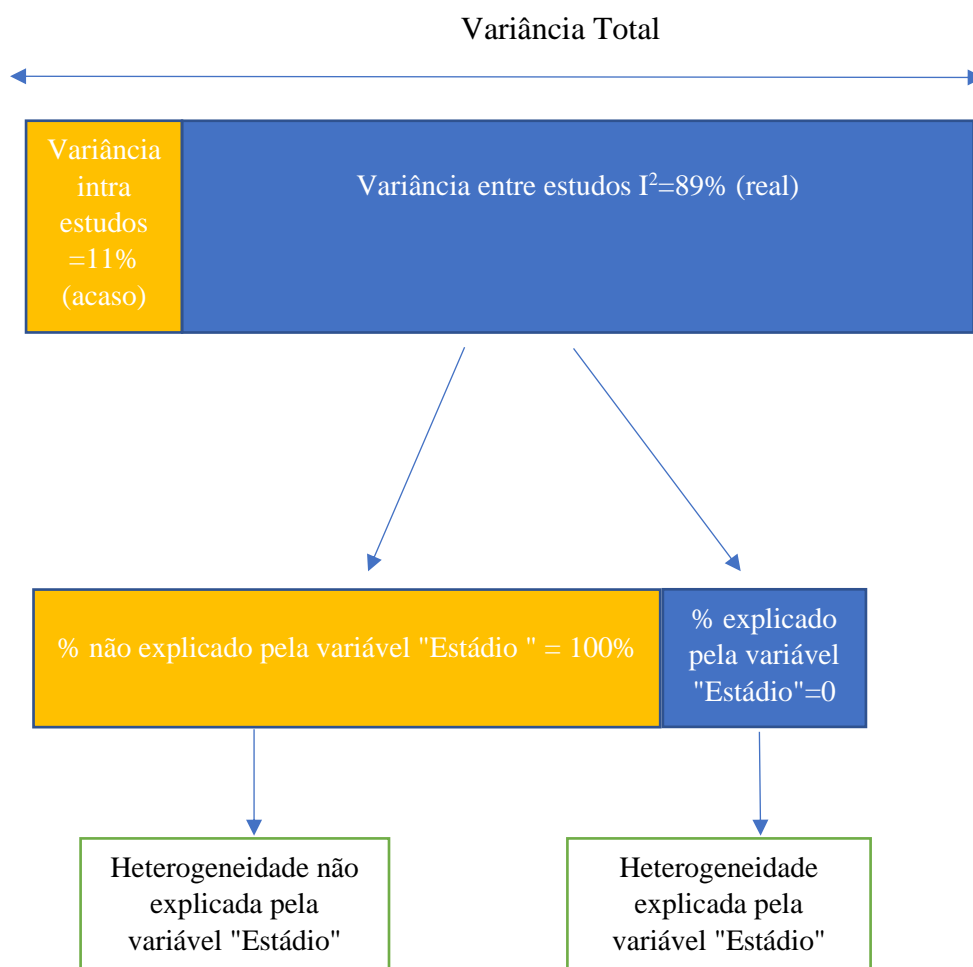
A variável época não se mostrou importante para o ajuste do desfecho da meta-análise após a realização da meta-regressão. O risco relativo para o desenvolvimento das T-MN dos participantes dos estudos incluídos na época A foi de 2,98, com um IC95% de [1,91-4,65] e o dos participantes dos estudos incluídos na época B foi de 2,62, com IC95% de [1,52-4,52]. O efeito do moderador (época) no ajuste do desfecho dessa meta-regressão não foi significativo: p-

valor de 0,6426. A variável época foi responsável por 0% da variabilidade entre os estudos (figura 8). O índice de inconsistência dessa meta-análise permaneceu elevado (88,22%).



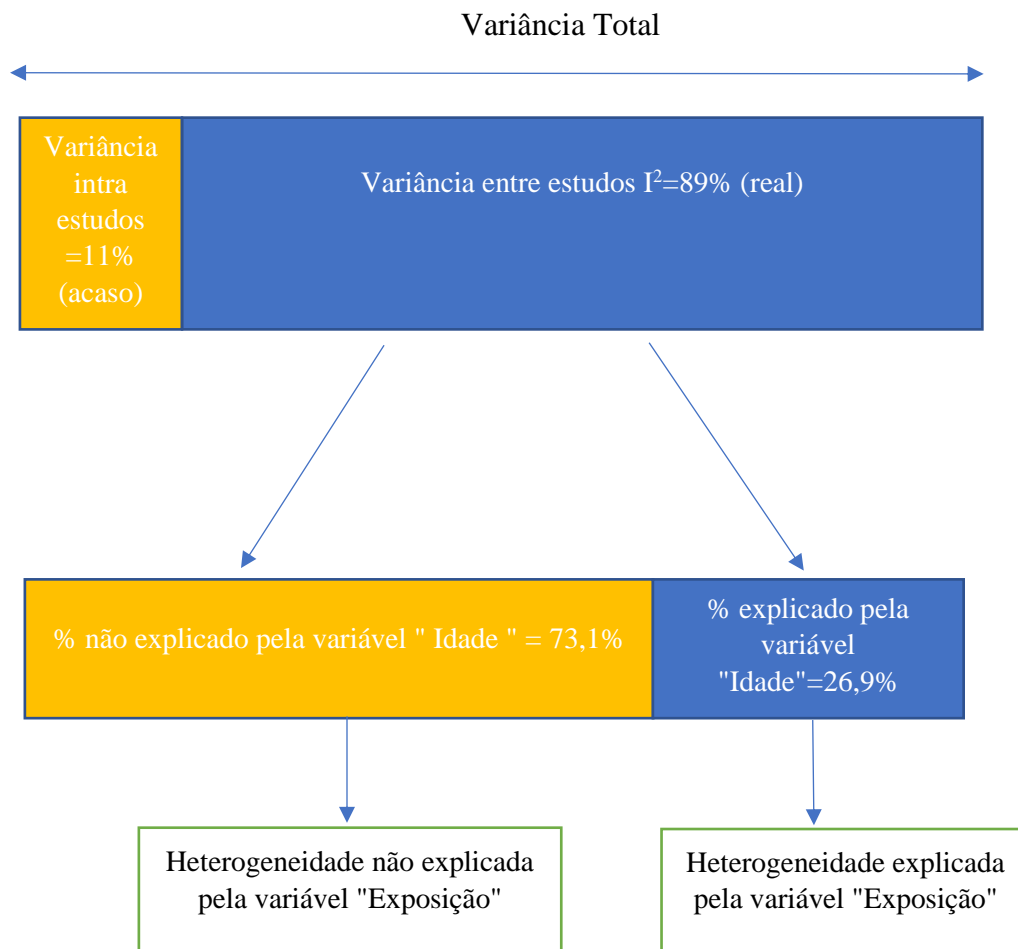
A variável estágio também não se mostrou importante para o ajuste do desfecho da meta-análise após a realização da meta-regressão. O risco relativo para o desenvolvimento das T-MN dos pacientes com estágio limitado foi de 2,60, com um IC95% de [1,48-4,57] e o risco relativo dos pacientes com estágio avançado foi de 3,09, com um IC95% de [1,92-4,97]. O efeito do moderador (estágio) no ajuste do desfecho dessa meta-regressão não foi significativo: p-valor de 0,5499. A variável época foi responsável por 0% da variabilidade entre os estudos (figura 9). O índice de inconsistência dessa meta-análise permaneceu elevado (89,37%).

Figura 9: Heterogeneidade associada a variável estágio



A variável exposição mostrou-se importante para o ajuste do desfecho da meta-análise após a realização da meta-regressão. O risco relativo para o desenvolvimento das T-MN dos pacientes expostos a quimioterapia foi de 3,21, com um IC95% de [2,44-4,23]. Já o risco relativo dos pacientes expostos a radioterapia foi de 1,74, com um IC95% de [1,06-2,85]. O efeito do moderador (exposição) no ajuste do desfecho dessa meta-regressão foi significativo: p-valor de 0,0148. A variável exposição foi responsável por 26,9% da variabilidade entre os estudos (figura 10). O índice de inconsistência dessa meta-análise, entretanto, ainda permaneceu alto (83,75%).

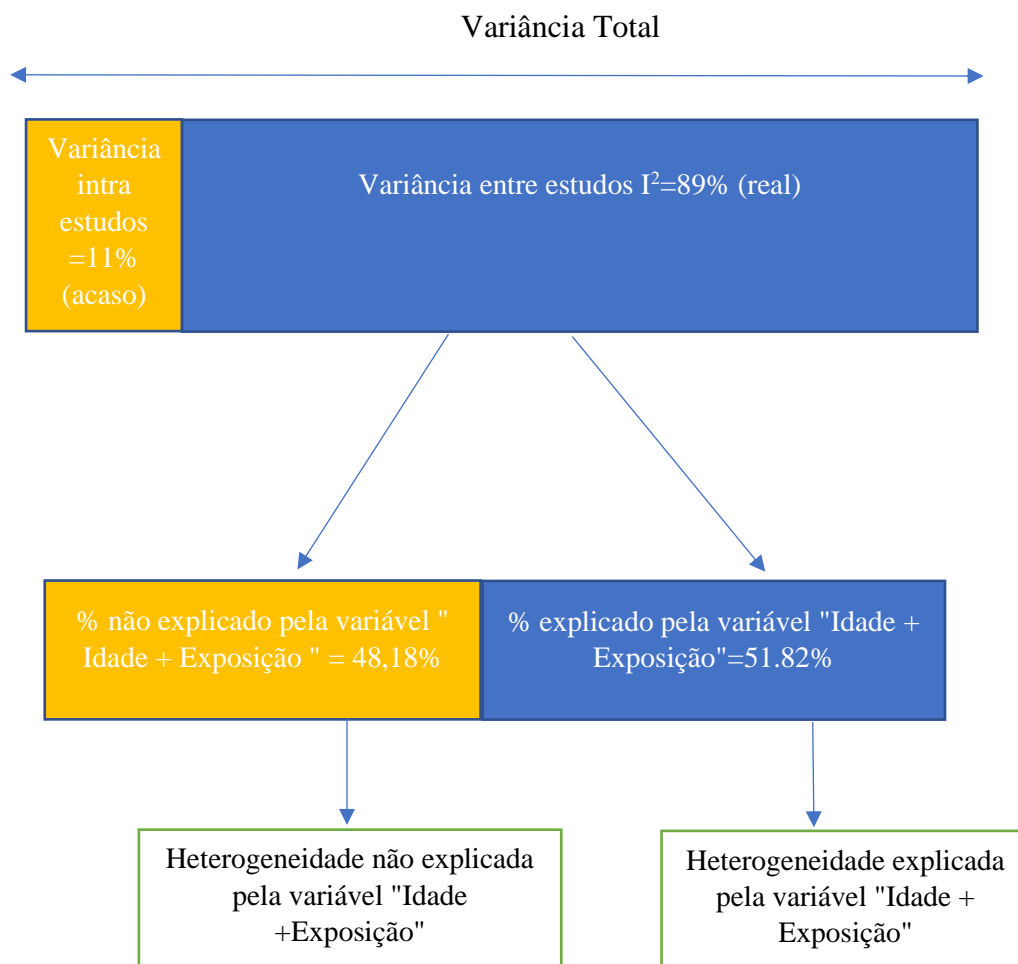
Figura 10: Heterogeneidade associada à variável exposição



O melhor ajuste para o desfecho dessa meta-análise foi obtido com a meta-regressão concomitante pelas variáveis idade e exposição. O risco relativo para o desenvolvimento das T-MN dos pacientes com idade inferior a 60 anos e expostos a quimioterapia foi de 3,55, com um IC95% de [2,74-4,61]. O risco relativo dos pacientes com idade maior ou igual a 60 anos e expostos a quimioterapia foi de 2,03 com um IC95% de [1,31-3,15]. O risco relativo dos pacientes com idade inferior a 60 anos e expostos a radioterapia foi de 2,21, com um IC95% de [1,42-3,44]. Já o risco relativo dos pacientes com idade maior ou igual a 60 anos e expostos a radioterapia não foi significativo: RR= 1,26, com um IC95% de [0,52-3,05]. O efeito dos moderadores combinados (idade e exposição) no ajuste do desfecho dessa meta-regressão foi significativo: p-valor de 0,0007 para a associação. As variáveis combinadas idade e exposição foram responsáveis por 51,82% da variabilidade entre os estudos (figura 11). Apesar da melhora

do ajuste gerado pela meta-regressão concomitante pelas variáveis idade e exposição, o índice de inconsistência dessa meta-análise permaneceu elevado (73,12%).

Figura 11: Heterogeneidade associada as variáveis idade e exposição



8 DISCUSSÃO

O câncer de mama é a principal neoplasia feminina no Brasil e no mundo tanto em incidência quanto em mortalidade (BW; CP, 2014; FERLAY et al., 2012; BRAY et al., 2018).

Nas últimas décadas, avanços nos métodos diagnósticos possibilitaram a detecção precoce desse câncer e, conseqüentemente, possibilitaram o seu diagnóstico em estádios mais precoces e potencialmente curáveis (BW; CP, 2014). Além disso, houve o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes para o tratamento do câncer de mama, o que levou a uma tendência de declínio das taxas de mortalidade desde o final da década de 1980 e início de 1990 (BW; CP, 2014). Esse conjunto de circunstâncias contribuiu para o aumento do número de pacientes com câncer de mama potencialmente curados (sobreviventes). O número crescente de sobreviventes fez com que a detecção precoce e o manejo dos efeitos colaterais tardios do tratamento do câncer dispensado para tal finalidade, se tornassem relevantes, assim como o controle da morbidade e mortalidade tardia desses pacientes potencialmente curados (BODAI, 2015; STAN; LOPRINZI; RUDDY, 2013). Nesse contexto, apesar de sua baixa incidência, as neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama se destacam, devido à sua gravidade, associada ao prognóstico ruim inerente a essa patologia (MALMGREN et al., 2016b; WOLFF et al., 2015a).

A meta-análise inicialmente realizada utilizou 31 estudos para avaliação do risco relativo do desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama em pacientes expostas à quimioterapia e/ou radioterapia em relação ao grupo controle não exposto.

A meta-análise feita mostrou evidências dessa associação, sendo demonstrado que o risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia foi 159% maior nos pacientes com câncer de mama expostos à quimioterapia e/ou radioterapia em relação aos pacientes com câncer de mama não expostos. Esse resultado deve ser visto com cautela em virtude da alta heterogeneidade apresentada por essa meta-análise inicial.

Não foi possível estimar a sobrevida mediana das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama de todos os pacientes incluídos nessa meta-análise porque a maioria dos estudos incluídos não reportou esse desfecho. Somente nove estudos incluídos nessa meta-análise reportaram dados sobre a sobrevida das neoplasias mieloides relacionadas ao tratamento para o câncer de mama (ANDERSSON; PHILIP; PEDERSEN-BJERGAARD, 1990;

ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1992; FISHER et al., 1985; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004, 2011; MALMGREN et al., 2016a; SASO et al., 2000; VALAGUSSA et al., 1994; WOLFF et al., 2015a). A sobrevida mediana encontrada para os pacientes incluídos nesses nove estudos foi de 9 meses, o que vem de encontro com os dados existentes na literatura.

A primeira análise de subgrupos avaliou os resultados da meta-análise quanto a exposição de risco para o desenvolvimento das T-MN (radioterapia isolada e quimioterapia associada ou não a radioterapia). Não foram exploradas as possíveis diferenças de risco para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia entre os estudos no qual a exposição de risco foi apenas a exposição à quimioterapia em relação ao grupo no qual a exposição de risco foi a exposição à quimioterapia e à radioterapia conjuntamente porque a maioria dos estudos incluídos não separava a população de pacientes com câncer de mama que tinham sido tratados somente com a quimioterapia em relação a aqueles que tinham sido tratados com quimioterapia e radioterapia conjuntamente. Dessa forma, a única maneira encontrada para avaliar a diferença de risco para desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama em relação aos diferentes tipos de exposição, foi comparar o risco relacionado à exposição à radioterapia isolada contra o risco relacionado à exposição à quimioterapia com ou sem radioterapia conjuntamente, sendo nesse caso, a exposição a quimioterapia o principal fator de risco desse grupo. A ausência de uma comparação direta entre o grupo de pacientes expostos somente a quimioterapia e os expostos a quimioterapia e radioterapia conjuntamente pode ser um fator de confusão para se estimar o verdadeiro risco associado a exposição a quimioterapia, pois desta forma, não poderíamos descartar a hipótese de que a exposição conjunta a quimioterapia e a radioterapia é que seria a responsável pelo excesso de risco gerado nesse grupo de exposição, através de uma interação sinérgica positiva entre as duas exposições (SUN et al., 2015a).

A segunda análise de subgrupos avaliou os resultados da meta-análise quanto à época de desenvolvimento dos estudos. O corte no ano de 1991 para divisão dos grupos se deu ao fato de que no período anterior a 1991 (grupo A de estudos) as modalidades de terapia para o câncer de mama utilizadas eram bastante diferentes das utilizadas a partir de 1991 (grupo B de estudos), tanto no que tangia a radioterapia, quanto no que tangia aos esquemas de quimioterapia usados nessas épocas (KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; MORTON et al., 2013; SCHAAPVELD et al., 2008; ZEIDAN et al., 2017a). A utilização do melfalano isoladamente

predominou até o início da década de 80 e depois a utilização de esquemas contendo ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil predominaram até a década de 90, a partir daí, houve um predomínio da utilização de esquemas contendo antraciclínicos e a partir de 2005 houve um aumento da utilização de esquemas contendo taxanos (CURTIS et al., 1992; MORTON et al., 2013). Já em relação as técnicas de radioterapia, até os anos 2000 houve o predomínio da utilização da radioterapia convencional de mama ao invés de técnicas mais modernas, tais como, a *intensity modulated radiation therapy* (IMRT), utilizadas a partir dos anos 2000 (KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; ZEIDAN et al., 2017a).

A análise de subgrupos quanto a época de desenvolvimento dos estudos, não mostrou uma diferença significativa de risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas a terapia entre eles. Isso significa que o risco para desenvolvimento das T-MN relacionadas à exposição a quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento do câncer de mama permaneceu alto e estável, independentemente da época avaliada. Essa estabilidade pode ser explicada em parte pelo fato de o melfalano ter sido muito utilizado para quimioterapia de adjuvância até o início da década de 80, sendo que o mesmo possui um grande potencial leucemogenico (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2011; MORTON et al., 2013; SCHAAPVELD et al., 2008;), enquanto que a partir da década de 80 até o início da década de 90, o esquema mais utilizado foi o esquema CMF, cujo potencial leucemogenico era bem menor (MORTON et al., 2013; VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987). Já a partir da década de 90 houve uma maior utilização de esquemas contendo quimioterápicos antraciclínicos em doses mais densas e com maior potencial leucemogenico, enquanto que a partir de 2005 passou-se a utilizar esquemas com quimioterápicos do grupo dos taxanos associados a ciclofosfamida em doses menos densas e com potencial leucemogenico menor (MORTON et al., 2013; ROSENSTOCK et al., 2018). Esse balanço entre um risco maior para o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama no início da época abrangida pelo grupo A e um risco menor na segunda parte da época abrangida pelo grupo A, o que também ocorre quando analisamos o grupo B, é que pode estar explicando essa estabilidade do risco relativo entre os dois grupos.

A terceira análise de subgrupos avaliou os resultados da meta-análise para o grupo de estudos onde a mediana de idade dos participantes era igual ou superior a 60 anos, e o grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos.

A diferença do risco relativo do grupo de estudos nos quais a mediana de idade das

participantes era igual ou maior que 60 anos e o grupo de estudos nos quais a mediana de idade das participantes era menor que 60 anos foi significativa: p-valor para essa diferença entre os grupos menor que 0,001. Os pacientes mais jovens (idade menor que 60 anos) tinham um risco significativamente maior de desenvolver as neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama que os pacientes mais velhos (idade maior ou igual a 60 anos).

Esse risco maior apresentado pela população mais jovem desses estudos em relação a população mais velha pode ser explicado em parte pelo fato que os pacientes mais jovens possuíam um *performance status* melhor e menos comorbidades, estando portanto mais aptos a tolerar esquemas de quimioterapia e de radioterapia mais intensos que os pacientes mais velhos (BURT et al., 2017b; MARTIN et al., 2009). Consequentemente, esses pacientes estariam mais expostos aos fatores de risco avaliados nessa meta-análise para o desenvolvimento das T-MN relacionadas à terapia para o câncer de mama.

Outra possível explicação encontrada para essa diferença de risco para o desenvolvimento das T-MN relacionadas a terapia para o câncer de mama entre esses dois grupos de pacientes com câncer de mama com medianas de idades distintas é que os pacientes mais jovens com câncer de mama teriam uma maior suscetibilidade genética ao desenvolvimento das T-MN associada a mutações embrionárias em genes ligados ao reparo do DNA (BRCA1 e BRCA2), mutações essas que possuem ligação familiar (hereditariedade) (MARTIN et al., 2009; MORTON et al., 2013). Esses pacientes com essas mutações teriam, portanto, um risco maior de desenvolvimento precoce das neoplasias mieloides relacionadas à quimioterapia e/ou radioterápica empregadas para o tratamento para o câncer de mama (MARTIN et al., 2009).

A heterogeneidade entre os estudos, sofreu uma redução importante no grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era superior ou igual a 60 anos, mas se manteve alta no grupo de estudos nos quais a mediana de idade dos participantes era inferior a 60 anos, o que sugere que o grupo de pacientes mais velhos possivelmente tiveram uma maior uniformidade em seu tratamento em relação ao grupo de pacientes mais jovens.

A meta-regressão dessa meta-análise foi realizada para melhorar a heterogeneidade dessa meta-análise e propiciar um ajuste da medida de efeito combinada dessa meta-análise (risco relativo) pelas variáveis independentes: exposição, idade, estadiamento e época

A variável estadiamento não foi relevante no ajuste da medida de efeito combinada e na redução da heterogeneidade entre os estudos dessa meta-análise. A ausência da necessidade do

ajuste muito provavelmente ocorreu em razão do prognóstico muito ruim associado ao câncer de mama avançado, com uma sobrevida média em 5 anos para esses pacientes de apenas 22% (“Breast Cancer Survival Rates & Statistics”, 2018). Isso significa que a grande maioria dos pacientes com câncer de mama avançado não vive tempo suficiente para poder vir a desenvolver uma neoplasia mieloide relacionada à terapia para o câncer de mama, visto que, o tempo de médio de latência para o desenvolvimento da neoplasia mieloide relacionada à terapia após exposição a quimioterapia com agentes da classe dos alquilantes é de 4 a 7 anos e o tempo de médio de latência para o desenvolvimento da neoplasia mieloide relacionada à terapia após a exposição a quimioterapia com agentes da classe dos inibidores da topoisomerase II é de 1 a 3 anos (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015). Já o tempo de latência para o desenvolvimento das T-MN após a exposição a radioterapia é de 1 a 10 anos, com pico de ocorrência nos primeiros 5 anos (LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990; MORTON et al., 2013; ROYCHOUDHURI et al., 2004a; RUBINO et al., 2000). Por isso, esse grupo de pacientes com câncer de mama avançado não teria influência no risco de desenvolvimento de uma T-MN, ficando assim o risco de desenvolvimento de uma T-MN nesses estudos, atrelado ao risco inerente aos pacientes com estádios mais limitados (0-III).

A variável época também não foi relevante no ajuste da medida de efeito combinada e na redução da heterogeneidade entre os estudos dessa meta-análise. O ajuste não se fez necessário, pois conforme explicado anteriormente na análise de subgrupos, de que apesar das diferenças entre as terapias utilizadas nos estudos cuja maior parte do desenvolvimento ocorreu antes de 1991 em relação aos estudos cuja maior parte do desenvolvimento ocorreu a partir de 1991, houve também em ambos os subgrupos alternância de exposição a agentes quimioterápicos com diferentes potenciais leucemogênicos em períodos distintos do tempo em cada subgrupo, diferenças essas que acabaram por tornar o risco relativo de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas a terapia estável entre essas dois subgrupos de épocas distintas (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2011; MORTON et al., 2013; SCHAAPVELD et al., 2008; VALAGUSSA; TANCINI; BONADONNA, 1987).

Isso nos leva a concluir que essas duas variáveis não são variáveis importantes para influenciar significativamente os resultados dessa meta-análise, não precisando assim, ser feito o ajuste da medida de efeito por essas variáveis.

Já as variáveis idade e exposição se mostraram muito importantes para o ajuste da medida

de efeito dessa meta-análise e para redução da heterogeneidade entre os estudos. Um ajuste ainda mais robusto da medida de efeito combinada, assim como uma maior redução da heterogeneidade entre os estudos dessa meta-análise foi obtida quando fizemos o ajuste por essas duas variáveis concomitantemente (idade e exposição).

O ajuste para idade se faz necessário devido a diferença significativa do risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama entre os dois subgrupos de estudos divididos quanto a mediana de idade de seus participantes: estudos com mediana de idade de seus participantes menor que 60 anos e estudos com mediana de idade de seus participantes maior ou igual a 60 anos. Os motivos pelos quais, o ajuste da variável idade foi imprescindível nesta meta-análise, já foram devidamente discutidos na argumentação sobre a meta-análise dos subgrupos de idade.

Já o ajuste para variável exposição se mostrou também necessária devido a diferença significativa do risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama entre os dois subgrupos de exposição analisados. Essa diferença pode ser explicada primeiramente pelo fato de o tempo de latência para o desenvolvimento das T-MN variar conforme a exposição de risco, sendo de 1 a 3 anos para a exposição a agentes quimioterápicos da classe dos inibidores da topoisomerase II e de 4 a 7 anos para a exposição a agentes quimioterápicos da classe dos alquilantes (CANDELARIA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2015; KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2011). O tempo de latência para o desenvolvimento das T-MN após exposição a radioterapia é maior, variando de 1 a 10 anos, com uma concentração de casos nos primeiros 5 anos e decréscimo gradativo até o décimo ano após a exposição inicial (LAVEY; EBY; PROSNITZ, 1990; MORTON et al., 2013; ROYCHOUDHURI et al., 2004a; RUBINO et al., 2000). Isso nos leva a crer que um tempo maior de acompanhamento dos pacientes com câncer de mama expostos à radioterapia seria importante para permitir tempo suficiente para que a totalidade potencial de casos de T-MN ocorresse. Em oito estudos incluídos nessa meta-análise no grupo de exposição exclusiva à radioterapia, dois deles tiveram um tempo mediano de acompanhamento dos pacientes de apenas 4 anos (KAPLAN; MALMGREN; DE ROOS, 2013; ZEIDAN et al., 2015), o que pode ter contribuído para a subestimação do risco de desenvolvimento das T-MN nesse subgrupo de estudos nos quais a exposição de risco foi apenas a radioterapia.

Outra possível e talvez mais importante explicação para essa diferença significativa do

risco de desenvolvimento das T-MN entre os dois grupos de exposição distintas, é que ao imputarmos ao grupo de exposição à quimioterapia a possibilidade ou não de exposição concomitante à radioterapia, possibilitamos a ocorrência de uma potencialização do risco de desenvolvimento das T-MN devido à interação sinérgica positiva entre a exposição à quimioterapia e à radioterapia (efeito conjunto) (SUN et al., 2015^a), o que poderia em parte explicar essa grande diferença do risco desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama encontrado entre esses subgrupos de exposição.

Esses achados corroboram a importância já explicada pela na análise de subgrupos das variáveis independentes idade e exposição, variáveis essas que precisam ser ajustadas para obtenção de uma medida de efeito combinada dessa meta-análise menos enviesada, portanto, mais próxima da verdadeira medida de efeito combinada dessa meta-análise (BAKER et al., 2009).

Outra fonte possível de viés da real medida de efeito combinada dessa meta-análise é o viés de publicação, entretanto, não foi possível se avaliar a presença de um viés de publicação nessa meta-análise uma vez que uma grande heterogeneidade entre os estudos, como o presente nessa meta-análise, pode por si só levar a assimetria do gráfico do funil sem que isso represente verdadeiramente um viés de publicação, além de também comprometer o poder de detecção dos demais testes comumente utilizados para avaliação do viés de publicação (teste de Egger e correlação por postos de Begg e Mazumdar) (IOANNIDIS; TRIKALINOS, 2007).

A ausência de ajuste da medida de efeito na maioria dos estudos incluídos nessa meta-análise por outras variáveis importantes relacionadas à exposição e ao desfecho (variáveis de confusão) tais como: hereditariedade (genética), tabagismo e classe socioeconômica entre outras, também pode ter contribuído para que a estimativa da medida de efeito combinada dessa meta-análise não reflita o seu verdadeiro valor e sim um valor enviesado pela não realização do ajuste por essas outras variáveis de confusão.

O fato de os registros de câncer só começarem a classificar a síndrome mielodisplásica como neoplasia e coletar dados sobre ela apenas a partir de 2001 (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2011), fez com que somente os casos de leucemia mieloide aguda relacionada à terapia fossem registrados como fonte das neoplasias mieloides relacionadas à terapia antes dessa época. Isso nos faz crer que essa não notificação da síndrome mielodisplásica nos registros de câncer antes do ano de 2001 levou consequentemente a uma subestimação do número de casos

de neoplasias mieloides relacionadas à terapia nessa meta-análise e, portanto, também a uma subestimação do risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama nessa meta-análise (viés de classificação).

Outro fato que devemos considerar nessa meta-análise diz respeito a utilização do SIR como medida indireta do risco relativo em 18 estudos que utilizaram bases de dados populacionais, pois quando a prevalência de uma doença na qual queremos avaliar o risco de uma exposição para o desenvolvimento de um desfecho específico é alta na população geral daquela localidade onde o estudo se desenvolve, isso pode levar a uma subestimação do risco relativo (CHATURVEDI; MBULAITEYE; ENGELS, 2008). A prevalência do câncer de mama na população feminina estimada no mundo no ano de 2018 foi de 6.875.099 casos ou de 181,8 casos de câncer de mama por 100.000 mulheres (BRAY et al., 2018; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), 2019), logo não é alta, o que diminui assim a possibilidade de que ela possa causar uma subestimação do risco relativo de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas a terapia para o câncer de mama entre os pacientes com câncer de mama expostos a quimioterapia e ou radioterapia e os pacientes com câncer de mama não expostos a quimioterapia e ou radioterapia, estimado por essa meta-análise.

Entretanto quando comparamos uma população pertencente a um estudo clínico com a população geral, ficamos sujeitos ao viés de acompanhamento, pois claramente a população pertencente a um estudo clínico é acompanhada de forma mais regular. Isso faz com que a chance de detecção da doença em questão (neoplasia mieloide relacionada à terapia) seja maior na população pertencente a um estudo clínico do que na população geral, o que pode levar a uma superestimação do risco da ocorrência da neoplasia mieloide relacionada à terapia para o câncer de mama na população do estudo em relação ao seu risco de ocorrência na população geral.

A inclusão de 32 estudos com grande número de participantes nessa revisão sistemática, possibilitou a realização de uma meta-análise com um número amostral elevado, proporcionando assim um maior poder estatístico para avaliação do desfecho de interesse e consequentemente uma maior robustez de seu resultado. No entanto, a grande heterogeneidade atrelada a essa meta-análise, que persistiu elevada apesar das técnicas utilizadas para explicação e minimização desta, faz com que, os resultados obtidos, devam ser interpretados com cautela.

9 CONCLUSÃO

Apesar das limitações descritas nessa revisão sistemática com meta-análise, os seus resultados corroboram a existência de uma associação de risco entre a exposição à quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento do câncer de mama e o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia para o câncer de mama. Isso torna ainda mais importante, a adequada seleção dos pacientes com câncer de mama que irão se beneficiar mais dessas modalidades terapêuticas com intenção curativa. A busca, sempre que possível, de alternativas terapêuticas com um risco mais baixo de desencadear o desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas à terapia, especialmente nos pacientes mais jovens (mais suscetíveis) e com estádios mais limitados da doença (mais curáveis) deve ser estimulada, desde que isso não comprometa as chances de cura dessa neoplasia de tão grande relevância na saúde da população feminina do Brasil e do mundo. A realização no futuro de uma nova revisão sistemática com meta-análise sobre as neoplasias mieloides relacionadas a terapia para o câncer de mama com enfoque no impacto que os novos de esquemas terapêuticos calcados na utilização de agentes imunoterápicos e de terapias genéticas alvo, ao invés da utilização maciça de agentes quimioterápicos, será importante para avaliarmos se o risco de desenvolvimento das neoplasias mieloides relacionadas a terapia para o câncer de mama sofrerá uma diminuição significativa, capaz de propiciar assim, uma melhora nos cuidados das pacientes com câncer de mama no que tange a morbidade e mortalidade relacionadas a terapia empregada, sem que isso implique em uma diminuição da sua eficácia.

REFERÊNCIAS

- AHIRE, V. et al. Ellagic Acid Enhances Apoptotic Sensitivity of Breast Cancer Cells to γ -Radiation. **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 6, p. 904–910, 18 ago. 2017.
- ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 17 mar. 2018.
- ALMEIDA, V. L. DE et al. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, fev. 2005.
- AMY DEZERN. **A New Standard Emerges: Rational Use of Venetoclax to Inhibit BCL-2 Allows Treatment of AML In Older Patients**. Disponível em: </Thehematologist/Diffusion/9382.aspx>. Acesso em: 8 ago. 2019.
- ANDERSSON, M.; PHILIP, P.; PEDERSEN-BJERGAARD, J. High risk of therapy-related leukemia and preleukemia after therapy with prednimustine, methotrexate, 5-fluorouracil, mitoxantrone, and tamoxifen for advanced breast cancer. **Cancer**, v. 65, n. 11, p. 2460–2464, 1990.
- ANDERSSON, M.; STORM, H. H.; MOURIDSEN, H. T. Incidence of New Primary Cancers After Adjuvant Tamoxifen Therapy and Radiotherapy for Early Breast Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 83, n. 14, p. 1013–1017, 17 jul. 1991.
- ANDERSSON, M.; STORM, H. H.; MOURIDSEN, H. T. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 31, n. 2, p. 259–263, 1992.
- APPELBAUM, F. R. et al. Age and acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 107, n. 9, p. 3481–3485, 1 maio 2006.
- ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391–2405, 19 maio 2016.
- BAE, J.-M. A suggestion for quality assessment in systematic reviews of observational studies in nutritional epidemiology. **Epidemiology and Health**, v. 38, 26 abr. 2016.
- BAKER, W. L. et al. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 10, p. 1426–1434, out. 2009.
- BARROSO, M. **Em 2017, expectativa de vida era de 76 anos**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23200-em-2017-expectativa-de-vida-era-de-76-anos>. Acesso em: 16 jan. 2019.

BAZIRE, L. et al. Risks of second malignancies after breast cancer treatment: Long-term results. **Cancer/Radiothérapie**, v. 21, n. 1, p. 10–15, fev. 2017.

BODAI, B. Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations. **The Permanente Journal**, v. 19, n. 2, 15 abr. 2015.

BORENSTEIN, M. (ED.). **Introduction to meta-analysis**. Chichester, U.K: John Wiley & Sons, 2009.

BORENSTEIN, M. et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 2, p. 97–111, abr. 2010.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 1 nov. 2018.

Breast Cancer Survival Rates & Statistics. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>>. Acesso em: 25 out. 2018.

BRESLOW, N. E.; DAY, N. E. **Statistical methods in cancer research. Bd. 2: The design and analysis of cohort studies**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.

BURT, L. M. et al. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results. **The Breast**, v. 35, p. 122–129, out. 2017a.

BURT, L. M. et al. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results. **The Breast**, v. 35, p. 122–129, out. 2017b.

BW, S.; CP, W. **World Cancer Report 2014**. [s.l: s.n.].

CANDELARIA, M.; DUEÑAS-GONZALEZ, A. Therapy-related myelodysplastic syndrome. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 14, n. 5, p. 655–665, 4 maio 2015.

CHALMERS I; ALTMAN DG. **Systematic Reviews**. Disponível em: <<http://www.jameslindlibrary.org/chalmers-i-altman-dg-1995/>>. Acesso em: 5 mar. 2019.

CHAPLAIN, G. et al. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 18, n. 15, p. 2836–2842, ago. 2000.

CHATURVEDI, A. K.; MBULAITEYE, S. M.; ENGELS, E. A. Underestimation of Relative Risks by Standardized Incidence Ratios for AIDS-Related Cancers. **Annals of Epidemiology**, v. 18, n. 3, p. 230–234, mar. 2008.

CLICK, Z. R. et al. New Food and Drug Administration-Approved and Emerging Novel Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia. **Pharmacotherapy**, v. 38, n. 11, p. 1143–1154, 2018.

COELHO, C. M. C. CONTRIBUTOS PARA A COMPREENSÃO DA SUA QUALIDADE DE VIDA. p. 168, jan. 2008.

CURTIS, R. E. et al. Risk of Leukemia after Chemotherapy and Radiation Treatment for Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 26, p. 1745–1751, 25 jun. 1992.

DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. (EDS.). **Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology**. 10th edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.

DINARDO, C. D. et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 133, n. 1, p. 7–17, 3 jan. 2019.

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. **Blood**, v. 129, n. 4, p. 424–447, 26 jan. 2017.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet (London, England)**, v. 365, n. 9472, p. 1687–1717, 14 maio 2005.

ESTEY, E. H. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 10, p. 1267–1291, out. 2018.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0**. [s.l: s.n.].

FISHER, B. et al. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSABP experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 3, n. 12, p. 1640–1658, dez. 1985.

FRANZ KAFKA. **Antologia de Páginas Íntimas**. Disponível em: <<http://kafka.feltribute.xyz/images/antologia.jpg>>. Acesso em: 30 jun. 2020.

GANSER, A.; HEUSER, M. Therapy-related myeloid neoplasms: **Current Opinion in Hematology**, v. 24, n. 2, p. 152–158, mar. 2017.

GEORGE, M. ASSUNTO: PALAVRAS-CHAVE: p. 12, 28 dez. 2012.

GOLDHIRSCH, A. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 7, p. 1133–1144, 1 jul. 2007.

GOLDHIRSCH, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, set. 2013.

GRADISHAR, W. J. et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 4, p. 433–451, abr. 2017.

GREENBERG, P. L. et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 15, n. 1, p. 60–87, 2017.

GUERRA, M. R. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2455–2466, nov. 2009.

HAHN, P.; NELSON, N.; BARAL, E. Leukemia in patients with breast cancer following adjuvant chemotherapy and/or postoperative radiation therapy. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 33, n. 6, p. 599–602, 1994.

HÖFELMANN, D. A.; ANJOS, J. C. DOS; AYALA, A. L. Sobrevida em dez anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Joinville, Santa Catarina, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1813–1824, jun. 2014.

HOFFMAN, R.; BENZ, E.; SILBERSTEIN, L. **Elsevier: Hematology, 7th Edition: Hoffman, Benz, Silberstein, Heslop, Weitz & Anastasi**. Disponível em: <<https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9780323357623>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2012- (ED.). **Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2012.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - ESTIMATIVA 2016 - SÍNTESE DE RESULTADOS E COMENTÁRIOS. **estimativa INCA 2016 v11.pdf**. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/35932196/estimativa-2016-v11-pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 16 jan. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer today**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 4 fev. 2020.

IOANNIDIS, J. P. A.; TRIKALINOS, T. A. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. **Canadian Medical Association Journal**, v. 176, n. 8, p. 1091–1096, 10 abr. 2007.

JUNG, H. K. et al. Development of second primary cancer in Korean breast cancer survivors. **Annals of Surgical Treatment and Research**, v. 93, n. 6, p. 287, 2017.

KAPLAN, H. G.; MALMGREN, J. A.; ATWOOD, M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. **Cancer**, v. 101, n. 7, p. 1529–1536, 1 out. 2004.

- KAPLAN, H. G.; MALMGREN, J. A.; ATWOOD, M. K. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, dez. 2011.
- KAPLAN, H.; MALMGREN, J.; DE ROOS, A. J. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study. **Breast cancer research and treatment**, v. 137, n. 3, p. 863–867, fev. 2013.
- KIROVA, Y. M. et al. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. **British Journal of Cancer**, v. 98, n. 5, p. 870–874, mar. 2008.
- LAVEY, R. S.; EBY, N. L.; PROSNITZ, L. R. Impact of radiation therapy and/or chemotherapy on the risk for a second malignancy after breast cancer. **Cancer**, v. 66, n. 5, p. 874–881, 1 set. 1990.
- LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A. D. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. p. 6, 2010.
- LUCHINI, C. et al. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. **World Journal of Meta-Analysis**, v. 5, n. 4, p. 80–84, 26 ago. 2017.
- MALMGREN, J. A. et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome following primary breast cancer. **Leukemia Research**, v. 47, p. 178–184, ago. 2016a.
- MALMGREN, J. A. et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome following primary breast cancer. **Leukemia Research**, v. 47, p. 178–184, ago. 2016b.
- MARTIN, M. G. et al. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. **Breast cancer research and treatment**, v. 118, n. 3, p. 593–598, dez. 2009.
- MAXIMIANO, A. S. G. Trastuzumab no tratamento do Cancro da Mama: uma revisão do estado de arte. p. 158, ago. 2010.
- MEDICI, A. C. **MONITOR DE SAUDE: Demografia e Epidemiologia do Câncer no Brasil** MONITOR DE SAUDE, domingo, maio 2015. Disponível em: <<http://monitordesaude.blogspot.com/2015/05/demografia-e-epidemiologia-do-cancer-no.html>>. Acesso em: 21 out. 2018
- MELLEMKJÆR, L. et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 118, n. 9, p. 2285–2292, 2006.
- MILLER, E. et al. Current treatment of early breast cancer: adjuvant and neoadjuvant therapy. **F1000Research**, v. 3, 19 ago. 2014.

- MORAES, A. B. DE et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p. 2219–2228, out. 2006.
- MORTON, L. M. et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. **Blood**, v. 121, n. 15, p. 2996–3004, 11 abr. 2013.
- MOURA, R. DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS. p. 33, jan. 2018.
- NCI Dictionary of Cancer Terms**. nciAppModulePage. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>>. Acesso em: 27 out. 2018.
- PADILHA, M. et al. Radioterapia e Hormonoterapia a Título Neoadjuvante no Carcinoma Localmente Avançado da Mama: Estado da Arte. **Acta Med Port**, p. 5, 2012.
- PAVANI, C. Breast Cancer: Practice Essentials, Background, Anatomy. 30 out. 2018.
- PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: **PDQ Cancer Information Summaries**. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002.
- PEREIRA, J. M. **CANCRO DA MAMA. Protocolo de diagnóstico, terapêutica e seguimento - PDF**. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/1078001-Cancro-da-mama-protocolo-de-diagnostico-terapeutica-e-seguimento.html>>. Acesso em: 27 out. 2018.
- PERES, V. C. et al. BREAST CANCER IN WOMEN: RECURRENCE AND SURVIVAL AT FIVE YEARS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 24, n. 3, p. 740–747, set. 2015.
- POCOCK, S. J. Systematic Reviews. **BMJ**, v. 311, n. 7007, p. 759, 16 set. 1995.
- QUINTÁS-CARDAMA, A. et al. A Prognostic Model of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome for Predicting Survival and Transformation to Acute Myeloid Leukemia. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 14, n. 5, p. 401–410, out. 2014.
- RIERA, R. et al. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 127, n. 5, p. 295–301, set. 2009.
- RODRIGUES, B. T. **RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE MAMA – IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DA CURVA DE ISODOSE**. p. 29, 2012.
- ROSENSTOCK, A. S. et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: A population-based study among older breast cancer patients. **Cancer**, v. 124, n. 5, p. 899–906, 2018.
- ROYCHOUDHURI, R. et al. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. **British journal of cancer**, v. 91, n. 5, p. 868–872, 31 ago. 2004a.

ROYCHOUDHURI, R. et al. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. **British journal of cancer**, v. 91, n. 5, p. 868–872, 31 ago. 2004b.

RUBINO, C. et al. Increased risk of second cancers following breast cancer: Role of the initial treatment. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 61, n. 3, p. 183–195, jun. 2000.

RUNOWICZ, C. D. et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 6, p. 611–635, 20 fev. 2016.

SAAD, E. D.; BROMBERG, S.; KATZ, A. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. p. 13, 2002.

SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ : British Medical Journal**, v. 312, n. 7023, p. 71–72, 13 jan. 1996.

SASO, R. et al. Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone-based therapy for breast carcinoma. **British journal of cancer**, v. 83, n. 1, p. 91–94, jul. 2000.

SCHAAPVELD, M. et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 8, p. 1239–1246, 10 mar. 2008.

SENKUS, E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 26, n. suppl 5, p. v8–v30, set. 2015.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2 jan. 2015.

SMITH, R. E. et al. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Doxorubicin-Cyclophosphamide Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 1195–1204, abr. 2003.

SMITH, R. E. Risk for the Development of Treatment-Related Acute Myelocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Among Patients with Breast Cancer: Review of the Literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. **Clinical Breast Cancer**, v. 4, n. 4, p. 273–279, out. 2003.

SORROR, M. L. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. **Blood**, v. 106, n. 8, p. 2912–2919, 15 out. 2005.

SPARANO, J. Breast Cancer Staging: TNM Classification for Breast Cancer. 6 jun. 2018.

STAN, D.; LOPRINZI, C. L.; RUDDY, K. J. Breast Cancer Survivorship Issues. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 805–827, ago. 2013.

STONE, R. M. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. **Blood**, v. 105, n. 1, p. 54–60, 1 jan. 2005.

STONE, R. M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 5, p. 454–464, 3 ago. 2017.

SUN, L.-M. et al. Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome: A Nationwide Population-Based Nested Case–Control Study. **Medicine**, v. 94, n. 17, p. e737, maio 2015a.

SUN, L.-M. et al. Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome: A Nationwide Population-Based Nested Case–Control Study. **Medicine**, v. 94, n. 17, p. e737, maio 2015b.

SUTHERLAND, R. L.; MUSGROVE, E. A. CDK inhibitors as potential breast cancer therapeutics: new evidence for enhanced efficacy in ER+ disease. **Breast cancer research: BCR**, v. 11, n. 6, p. 112, 2009.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. p. 12, 2003.

THULER, L. C. S.; MENDONÇA, G. A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 11, p. 656–660, nov. 2005.

VALAGUSSA, P. et al. Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer*. **Annals of Oncology**, v. 5, n. 9, p. 803–808, nov. 1994.

VALAGUSSA, P.; TANCINI, G.; BONADONNA, G. Second malignancies after CMF for resectable breast cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 5, n. 8, p. 1138–1142, ago. 1987.

VIANA, O. V. USO DO TAMOXIFENO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA. **São Paulo**, p. 53, 2007.

VIECHTBAUER, W. Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments. **Psychometrika**, v. 72, n. 2, p. 269–271, jun. 2007.

WEI, J.-L.; JIANG, Y.-Z.; SHAO, Z.-M. Survival and chemotherapy-related risk of second primary malignancy in breast cancer patients: a SEER-based study. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 8, p. 934–940, ago. 2019.

WELCH, J. S. et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 21, p. 2023–2036, 24 nov. 2016.

WOLFF, A. C. et al. Risk of Marrow Neoplasms After Adjuvant Breast Cancer Therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 4, p. 340–348, fev. 2015a.

WOLFF, A. C. et al. Risk of Marrow Neoplasms After Adjuvant Breast Cancer Therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 4, p. 340–348, fev. 2015b.

YARMOLINSKY, J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1–13, 27 jan. 2016.

ZEIDAN, A. M. et al. Secondary Myeloid Neoplasms in Older Women with Breast Cancer after Radiotherapy: A Population-Based Study. **Blood**, v. 126, n. 23, p. 1676–1676, 3 dez. 2015.

ZEIDAN, A. M. et al. Risk of myeloid neoplasms after radiotherapy among older women with localized breast cancer: A population-based study. **PloS one**, v. 12, n. 9, p. e0184747, 2017a.

ZEIDAN, A. M. et al. Risk of myeloid neoplasms after radiotherapy among older women with localized breast cancer: A population-based study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0184747, 13 set. 2017b.

APÊNDICE

Apêndice1 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
- a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
- a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Apêndice 2 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor *(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment *

b) record linkage *

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for *

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Apêndice 3 - Standard Incidence Ratio (SIR)

Para se obter a SIR, primeiro deve-se obter uma incidência padronizada do desfecho de interesse do estudo em uma população externa, não exposta ao fator de risco do estudo (grupo de comparação externo), depois essa incidência padronizada obtida é aplicada a população do estudo, com isso obtemos o número de casos esperados para essa incidência padronizada, que refletiria então a incidência do desfecho de interesse na população não exposta. Esse número de casos esperados será então comparado com o número de casos observados, obtidos pela incidência de casos na população exposta da coorte de pacientes desse estudo. A razão entre o número de casos observados e o número de casos esperados é que resultará na SIR, que assim sendo, refletirá de forma indireta, o risco do desfecho ocorrer na população exposta, versus o risco do desfecho ocorrer na população não exposta (risco relativo) (BRESLOW; DAY, 1987).