



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAMILA BETTONI MOLINA

**INTERVENÇÕES LOCAIS NO CÂNCER DE MAMA OLIGOMETASTÁTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Presidente Prudente - SP
2024



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CAMILA BETTONI MOLINA

**INTERVENÇÕES LOCAIS NO CÂNCER DE MAMA OLIGOMETASTÁTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e PósGraduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Clara Campagnolo Gonçalves Toledo

Catálogo Interacional na Publicação (CIP)

616.99449
M722i

Molina, Camila Bettoni
Intervenções locais no câncer de mama
oligometastático: revisão sistemática e metanálise /
Camila Bettoni Molina ; Orientação Ana Clara
Campagnolo Gonçalves Toledo. – Presidente
Prudente, 2024.
49 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2024.
Bibliografia.

1. Câncer de mama. 2. Neoplasia da mama. 3.
Oligometastático. I. Toledo, Ana Clara Campagnolo,
orient. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DO(A) CANDIDATO(A) **CAMILA BETTONI MOLINA**, REALIZADA NO DIA DEZ DE DEZEMBRO DO ANO DE DOIS MIL E VINTE E QUATRO, NA UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA - PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO.

Aos dez dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e quatro, às oito horas, o(a) Prof(a). Dr(a). ANA CLARA CAMPAGNOLO GONÇALVES TOLEDO, orientador(a) do(a) mestrando(a) **CAMILA BETTONI MOLINA**, fez a abertura da sessão de arguição da Defesa Pública de Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Ciências da Saúde, por sistema presencial. Na condição de Presidente da Banca Examinadora, procedeu a chamada dos membros indicados e aprovados pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para compor a mesa, com os seguintes Doutores: GIULIANO TAVARES TOSELLO (Unoeste - Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente/SP) e CAMILE LUDOVICO ZAMBOTI (FCT/Unesp - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - Presidente Prudente/SP). Iniciados os trabalhos, a Presidência declarou para o conhecimento dos membros da Banca e do(a) Candidato(a), as normas que regem a defesa pública e definiu a ordem a ser seguida pelos examinadores para a arguição. A seguir o(a) candidato(a) passou a apresentação de sua dissertação intitulada: **"TRATAMENTO DA METÁSTASE NO PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA OLIGOMETASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE"**. Encerrada a defesa, procedeu-se ao julgamento, cujo resultado foi:

Aprovado(a) Reprovado (a)

Nada mais a tratar, foi lavrada a presente ata que, após lida e aprovada, foi assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

Presidente Prudente, 10 de dezembro de 2024.

Central de Assinaturas Eletrônicas

Sobre o documento

Assunto: Documento eletrônico
Status do documento: Concluído
Data de criação do documento: 20/12/2024 15:51
Fuso horário: (UTC-03:00) Brasília
Número de assinaturas: 3
Solicitante: LUCIANA APARECIDA POLIDO BRAMBILLA (#5988258)

Signatários do documento

ANA CLARA CAMPAGNOLO GONÇALVES TOLEDO (PROFESSOR)

anaclara@unoeste.br
Recebido em 20/12/2024 15:51
Assinado em 20/12/2024 15:53
Assinatura Interna UNOESTE
Usando endereço IP: 2804:18:90c:fc35:1812:f412:f880:b18
ID da assinatura: 4165937

GIULIANO TAVARES TOSELLO (PROFESSOR)

giulianotosello@hotmail.com
Recebido em 20/12/2024 15:51
Assinado em 25/12/2024 19:06
Assinatura Interna UNOESTE
Usando endereço IP: 2804:7efc:20:501:59a9:5fdb:33a9:4cb2
ID da assinatura: 4165939

CAMILE LUDOVICO ZAMBOTI SIMPRINI (SIGNATÁRIO EXTERNO)

camile.zamboti@unesp.br
Recebido em 20/12/2024 15:51
Assinado em 20/01/2025 09:57
Assinatura Interna UNOESTE
Usando endereço IP: 187.33.207.54
ID da assinatura: 4165943

URL do documento: <https://www.unoeste.br/ca/cb61b508>

Assinatura digital do documento: 026c970cf36a587a784a390a1909e4fd8b250812a0ec7d0057b3ef8560a59552

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

Mantida pela Associação Prudentina de Educação e Cultura - APEC

Utilize o QRCode abaixo para conferir a autenticidade deste documento:



DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a minha família, amigos e todos que me incentivaram e apoiaram durante esses anos de pós graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu força de vontade e coragem para superar todos os desafios, a minha família e amigos pelo apoio e compreensão e a minha orientadora por todos os ensinamentos.

“Se não estivermos dispostos a pagar um preço por nossos valores, se não estivermos dispostos a fazer alguns sacrifícios para realizá-los, então deveríamos nos perguntar se realmente, acreditamos nele”. (Barack Obama)

RESUMO

Intervenções locais no câncer de mama oligometastático: revisão sistemática e metanálise

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres em todo o mundo. Estima-se que, no triênio de 2023 a 2025, cerca de 22 mil mulheres desenvolverão metástases, das quais aproximadamente 20% terão oligometástases. Algumas evidências sugerem que o tratamento local com radioterapia ou cirurgia pode aumentar a sobrevida. No entanto, os benefícios dessa abordagem ainda não são totalmente claros. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de terapias locais, como radioterapia e cirurgia em associação com a terapia sistêmica no tratamento de pacientes com câncer de mama oligometastático. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática com registro na base PROSPERO(CRD42024525782), Medline via Ovid, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library Databases, Scopus e Clinical Trials, até novembro de 2024. Foram selecionados Ensaios Clínicos Randomizados, que envolviam mulheres com câncer de mama oligometastático em tratamento sistêmico associado a intervenção, radioterapia ou cirurgia, comparado ao tratamento sistêmico padrão. Os processos de seleção dos estudos, extração de dados, análise de risco de viés e nível de evidência, foram feitos por autores independentes e cegos. Para isso foram utilizadas plataformas, como Rayyan e um formulário de Excel padronizado. A qualidade metodológica foi analisada pela ROB-2 e a da evidência foi avaliada com GRADE. Para análise quantitativa dos dados, foi utilizado o programa Review Manager – RevMan (versão 5.3). **Resultados:** Entre 717 estudos, 2 ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão. Na comparação da associação da radioterapia ou cirurgia com a terapia sistêmica, a sobrevida global apresenta RR:1,78 (IC: 0,26 - 12,17), 162 participantes, alto risco de viés, muito baixa qualidade de evidência. Para a sobrevida livre de progressão nesta mesma comparação RR:1,05 (IC: 0,76 – 1,46) 162 participantes, alto risco de viés, muito baixa qualidade de evidência. Por fim, nesta mesma comparação para o desfecho secundário, efeitos adversos, foram analisadas por subgrupos, Grau 3 RR:1,06 (IC: 0,52 – 2,13) 162 participantes, alto risco de viés, muito baixa qualidade de evidência e o subgrupo Grau 4 RR:0,42 (IC: 0,10 – 1,80) 162 participantes, alto risco de viés, muito baixa qualidade de evidência. **Conclusão:** Não há benefícios da associação da terapia sistêmica a radioterapia ou cirurgia nas pacientes com câncer de mama oligometastáticas em comparação a terapia sistêmica para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão de doença e eventos adversos.

Palavras-chave: Ensaio Clínico Randomizado; Câncer de Mama, Oligometástase; Radioterapia Estereotática; Cirurgia na Doença Metastática; Metastasectomia; Terapias Ablativas; Radiocirurgia Estereotática Corpórea.

ABSTRACT

Local interventions in oligometastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis

Introduction: Breast cancer is the most common neoplasm among women worldwide. It is estimated that, in the 2023-2025 period, around 22,000 women will develop metastases, of which approximately 20% will have oligometastases. Some evidence suggests that local treatment with radiotherapy or surgery may prolong survival. However, the benefits of this approach are still not fully clear. **Objective:** To evaluate the effectiveness of local therapies, such as radiotherapy and surgery in combination with systemic therapy in the treatment of patients with oligometastatic breast cancer. **Method:** A systematic review was carried out with registration in the PROSPERO database (CRD42024525782), Medline via Ovid, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library Databases, Scopus and Clinical Trials, until November 2024. RCTs were selected, involving women with oligometastatic breast cancer in systemic treatment associated with intervention, radiotherapy or surgery, compared to standard systemic treatment. The processes of study selection, data extraction, risk of bias analysis and level of evidence were carried out by independent and blind authors. For this, platforms such as Rayyan and a standardized Excel form were used. The methodological quality was analyzed by ROB-2 and the evidence was assessed with GRADE. For quantitative data analysis, the Review Manager – RevMan program (version 5.3) was used. **Results:** Among 717 studies, 2 randomized controlled trials were included in this review. When comparing the association of radiotherapy or surgery with systemic therapy, overall survival presents RR: 1.78 (CI: 0.26 - 12.17), 162 participants, high risk of bias, very low quality of evidence. For progression-free survival in this same comparison RR: 1.05 (CI: 0.76 – 1.46) 162 participants, high risk of bias, very low quality of evidence. Finally, in this same comparison for the secondary outcome, adverse effects, it was analyzed by subgroups, Grade 3 RR: 1.06 (CI: 0.52 – 2.13) 162 participants, high risk of bias, very low quality of evidence and the subgroup Grade 4 RR:0.42 (CI: 0.10 – 1.80) 162 participants, high risk of bias, very low quality of evidence. **Conclusion:** There are no benefits from the association of systemic therapy with radiotherapy or surgery in oligometastases compared to systemic therapy for the outcomes of overall survival, disease progression-free survival and adverse events.

Keywords: Randomized Clinical Trial; Breast Cancer, Oligometastasis; Stereotactic Radiotherapy; Surgery in Metastatic Disease; Metastaectomy; Ablative Therapies; Corporeal Stereotactic Radiosurgery.

LISTA DE SIGLAS

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation
Gy	Gray
HT	Hormonioterapia
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
KPS	Escala de Karnofsky
N	Número
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
QT	Quimioterapia
R0	Ressecção completa com margens negativas
R1	Ressecção macroscópica completa, margens positivas a microscopia
R2	Tumor residual macroscópico
RoB2	The Risk of Bias 2
SBRT	Radioterapia fracionada corpórea ou extracraniana
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	31
Figura 2 – Terapia localizada associada a sistêmica para doença câncer de mama oligometastático: Sobrevida Global.....	32
Figura 3 – Terapia localizada associada a sistêmica para doença câncer de mama oligometastático: Sobrevida Livre de Progressão de Doença.....	32
Figura 4 – Terapia localizada associada a sistêmica para doença câncer de mama oligometastático: Efeitos adversos.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Característica dos estudos incluídos estudos.....	34
Tabela 2 –	Análise das qualidades metodológica e da evidência – GRADE para os desfechos primários e secundários.....	37
Tabela 3 –	Estudos excluídos pela leitura do texto completo.....	44
Tabela 4 –	Trials selecionados.....	35

SUMÁRIO

TRATAMENTO DA METÁSTASE NO PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA OLIGOMETASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	13
Resumo	14
Introdução	15
Métodos	16
Estratégia de Busca.....	17
Crítérios de Inclusão.....	17
Tipo de estudo.....	17
Período de Intervenção	
Desfechos Primário e Secundário	
Perfil da Amostra.....	
Seleção dos Estudos.....	18
Extração de Dados	18
Avaliação do Risco de Viés	19
Avaliação da Qualidade da Evidência	19
Síntese e Análise de Dados	19
Mudanças do Protocolo Registro	20
Resultados.....	20
Características dos Estudos	20
Desfechos Primários.....	20
Desfechos Secundários.....	21
Discussão	21
Conclusão.....	23
Referências.....	23
APÊNDICE - ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	30
ANEXO – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA.....	

