

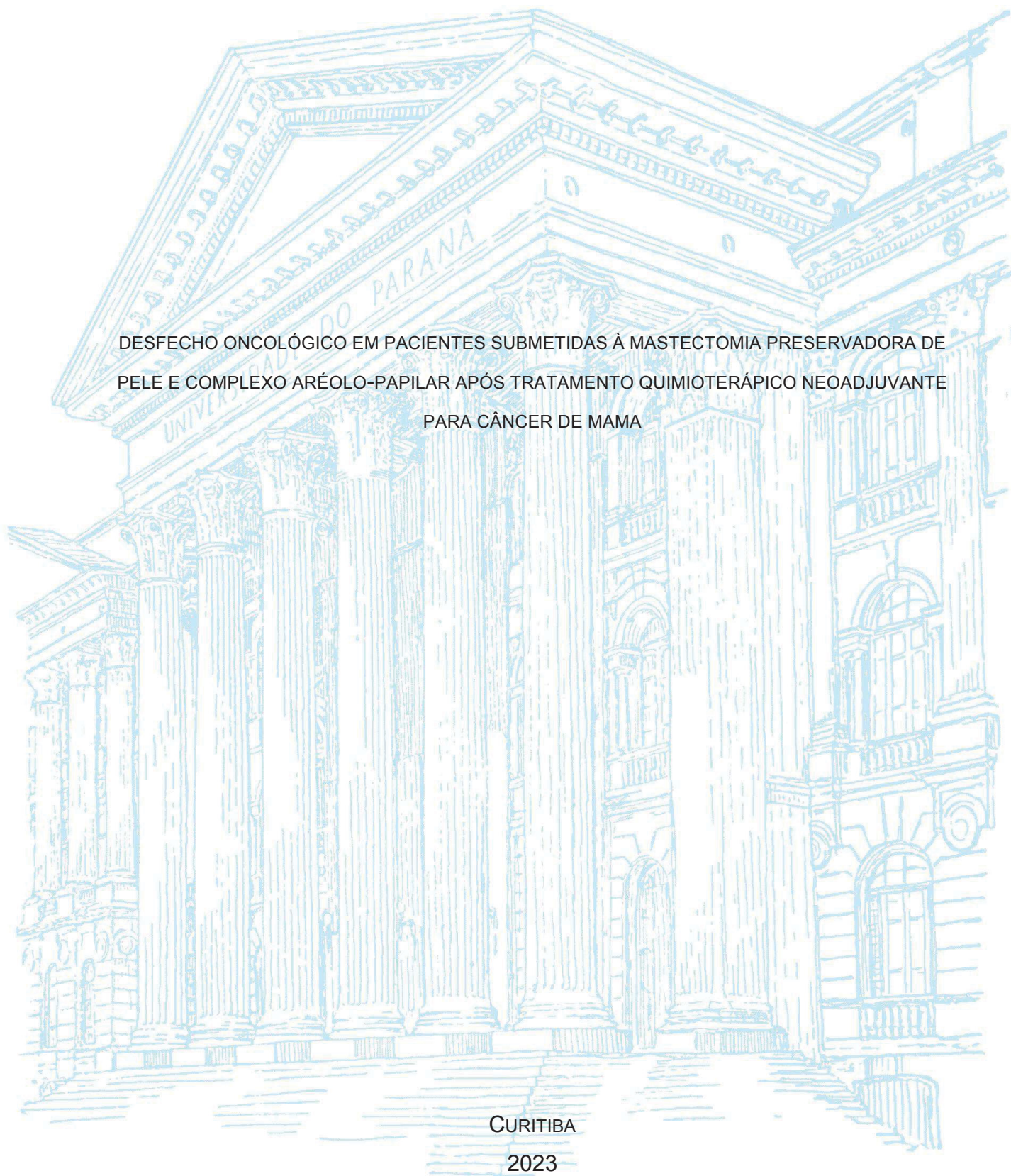
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LEONARDO PAESE NISSEN

DESFECHO ONCOLÓGICO EM PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE  
PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADJUVANTE  
PARA CÂNCER DE MAMA

CURITIBA

2023



LEONARDO PAESE NISSEN

DESFECHO ONCOLÓGICO EM PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE  
PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADJUVANTE  
PARA CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de ciências da saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Iris Rabinovich

CURITIBA

2023

N726 Nissen, Leonardo Paese

Desfecho oncológico em pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar após tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama [recurso eletrônico] / Leonardo Paese Nissen. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.  
Orientadora: Profa. Dra. Iris Rabinovich

1. Neoplasias da mama. 2. Mastectomia. 3. Terapia neoadjuvante. 4. Recidiva. I. Rabinovich, Iris. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LEONARDO PAESE NISSEN** intitulada: **DESFECHO ONCOLÓGICO EM PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E COMPLEXO AREOLO-PAPILAR APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA**, sob orientação da Profa. Dra. IRIS RABINOVICH, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 03 de Março de 2023.

Assinatura Eletrônica

05/03/2023 22:52:01.0

IRIS RABINOVICH

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/03/2023 17:13:14.0

VINICIUS MILANI BUDEL

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

06/03/2023 08:28:03.0

CÍCERO ANDRADE URBAN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/03/2023 21:33:10.0

ANA PAULA MARTINS SEBASTIAO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho à minha família, todos os meus colegas de trabalho e pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço toda a equipe do CDM (Centro de Doenças da Mama) de Curitiba-PR. Em especial a minha orientadora, Prof. Dra. Iris Rabinovich, por toda a dedicação. Agradeço à minha família por todo o apoio.

Idéias e somente idéias podem iluminar a escuridão. (VON MISES, L. 1959.)

## RESUMO

**Introdução:** O uso de cirurgias menos agressivas para o tratamento de câncer de mama se tornaram o padrão de tratamento. A mastectomia poupadora de pele e mamilo (MPCAP) no câncer de mama localmente avançado após quimioterapia neoadjuvante (QTN) está ficando mais frequente, apesar de poucos estudos sobre o assunto. **Objetivo:** o objetivo do estudo é determinar a segurança oncológica da MPCAP após a QTN. **Pacientes e Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os dados de desfecho oncológico de 134 pacientes submetidas à MPCAP após QTN, e comparados com 54 pacientes submetidas à mastectomia poupadora de pele (MPP) após QTN. Um pareamento por propensity score matching (PSM) foi realizado para balanceamento dos grupos do estudo. **Resultados:** após o PSM 146 pacientes foram incluídas no trabalho, 92 no grupo de estudo e 54 no grupo controle. Não houve diferença estatística significativa nas recidivas locorregionais, sendo um total de 12 recidivas no grupo de estudo e 2 no grupo controle (13% vs. 3,7%;  $p=0,102$ ; SHR: 3,5; IC95%: 0,78-15,7). Também não houve diferença entre recidiva a distância (16,3% vs. 20,4%;  $p=0,223$ ; HR: 1,64; IC95%: 0,74-3,64) e óbitos (12% vs. 11,1%;  $p=0,610$ ; HR: 1,3; IC95%: 0,48-3,55). **Conclusões:** Não encontramos fatores absolutos que contra indiquem a mastectomia poupadora de pele e mamilo no cenário de pós quimioterapia neoadjuvante em pacientes sem comprometimento de complexo aréolo mamilar.

**Palavras-chave:** Neoplasia de mama; Mastectomia; Terapia neoadjuvante; Recidiva local de neoplasia; Mastectomia com preservação de complexo aréolo-papilar;

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of less aggressive surgeries for the treatment of breast cancer has become a standard of care. Nipple sparing mastectomy (NSM) in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NAC) is increasing, despite few studies on the subject. **Objective:** The purpose of the study is to determine the oncological safety of NSM after NAC. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed the oncological outcome data of 134 patients who underwent NSM after NAC. Who were compared with 54 patients that underwent skin-sparing mastectomy (SSM) after NAC. A propensity score matching (PSM) was performed to balance the study groups. **Results:** after the PSM, 146 patients were included in the study, 92 in the study group and 54 in the control group. There was no statistically significant difference in locoregional recurrences, with a total of 12 recurrences in the study group and 2 in the control group (13% vs. 3.7%;  $p=0.102$ ; SHR: 3.5; 95%CI: 0.78 -15.7). There was also no difference between distant recurrence (16.3% vs. 20.4%;  $p=0.223$ ; HR: 1.64; 95%CI: 0.74-3.64) and deaths (12% vs. 11. 1%;  $p=0.610$ ; RH: 1.3; 95%CI: 0.48-3.55). **Conclusions:** we found no factors that contraindicate nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy in patients without involvement of the nipple-areola complex.

**Keywords:** Breast neoplasms. Mastectomy. Neoadjuvant therapy. Neoplasm Recurrence, Local. Nipple-sparing mastectomy.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TIPOS DE MASTECTOMIA.....	19
FIGURA 2 - SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	26
FIGURA 3 - PAREAMENTO UTILIZANDO O PROPENSITY SCORE MATCHING .	45

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL/REGIONAL.....	48
GRÁFICO 2 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECIDIVA A DISTÂNCIA.....	49
GRÁFICO 3 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL .....	51

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - RESUMO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS DOS TRABALHOS INSERIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	27
--	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS A MPCAP. ....	40
TABELA 2 - CORRELAÇÃO ENTRE FATORES CLINICOPATOLÓGICOS E A OCORRÊNCIA DE RECIDIVA LOCOREGIONAL E/OU À DISTÂNCIA EM PACIENTES SUBMETIDAS À MPCAP PÓS QTN. ....	42
TABELA 3 - CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES CLINICOPATOLÓGICOS E A RECIDIVA EM CAP EM PACIENTES SUBMETIDAS A MPCAP PÓS QTN. ....	44
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS NOS GRUPOS SUBMETIDOS A MPCAP E MPP APÓS QTN.....	46
TABELA 5 - RECIDIVA LOCORREGIONAL NOS GRUPOS SUBMETIDOS A MPCAP E MPP APÓS QTN.....	47
TABELA 6 - RECIDIVA A DISTÂNCIA NOS GRUPOS SUBMETIDOS A MPCAP E MPP APÓS QTN.....	49
TABELA 7 - ÓBITOS NOS GRUPOS SUBMETIDOS A MPCAP E MPP APÓS QTN.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CAP	- Complexo aréolo-papilar
CM	- Centímetros
MM	- Milímetros
ELIOT	- Radioterapia intra-operatória com dose única de elétrons
MPCAP	- Mastectomia preservadora de complexo aréolo-papilar
MPP	- Mastectomia preservadora de pele
MT	- Mastectomia simples
QTN	- Quimioterapia neoadjuvante
RCB	- Residual Cancer Burden
FSH	- Hormônio folículo estimulante
SLD	- Sobrevida livre de doença
SG	- Sobrevida Global
RE	- Receptor de estrogênio
RP	- Receptor de progesterona
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética

## LISTA DE SÍMBOLOS

$>$  - maior que

$<$  - menor que

$\geq$  - maior ou igual a

$\leq$  - menor ou igual a

$\pm$  - mais ou menos

$\text{®}$  - marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
1.1	JUSTIFICATIVA	20
1.2	OBJETIVOS	21
1.2.1	Objetivo geral	21
1.2.2	Objetivos específicos	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>22</b>
2.1.	MASTECTOMIA RADICAL COMO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	22
2.2.	MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE	22
2.3.	MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR	23
2.4.	TRATAMENTO SISTÊMICO NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA	24
2.5.	REVISÃO SISTEMÁTICA DE MPCAP PÓS QTN	25
<b>3.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>30</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO, CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA E SELEÇÃO	30
3.1.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
3.1.2	Critérios de Inclusão	31
3.1.3	Critérios de exclusão	31
3.2	VARIÁVEIS ANALISADAS NESTE ESTUDO	31
3.2.1	Sobrevida livre de doença	31
3.2.2	Sobrevida global	31
3.2.3	Distância entre tumor e CAP	31
3.2.4	Status Menopausal	32
3.2.5	Tipo histológico do tumor	32
3.2.6	Multicentricidade e multifocalidade	32
3.2.7	Tamanho do tumor	33
3.2.8	Grau histológico	33
3.2.9	Comprometimento de linfonodo	34
3.2.10	Expressão de Receptor de Estrogênio (RE) e Receptor de Progesterona(RP)	34
3.2.11	Expressão de Ki-67:	35
3.2.12	Expressão de HER2:	35
3.2.13	Resposta tumoral à quimioterapia (RCB – Residual Cancer Burden)	35

3.2.14	Radioterapia adjuvante .....	36
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
3.4	ASPECTOS ÉTICOS .....	37
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
4.1	ETAPA 1: ANÁLISE DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MPCAP.....	38
4.1.1	CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS A MPCAP E DESFECHO ONCOLÓGICO .....	38
4.1.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE OS FATORES CLINICOPATOLÓGICOS DA AMOSTRA E A RECIDIVA LOCOREGIONAL E/OU A DISTÂNCIA .....	41
4.1.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLINICOPATOLÓGICOS DA AMOSTRA E A RECIDIVA EM CAP .....	43
4.2	ETAPA 2: ANÁLISE DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MPCAP COM GRUPO CONTROLE MPP .....	45
4.2.1	RECIDIVA LOCORREGIONAL.....	47
4.2.2	RECIDIVA A DISTÂNCIA.....	48
4.2.3	ESTUDO DE ÓBITO .....	50
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>
9.1	ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP .....	63
9.2	ANEXO 2 – ARTIGO DE REVISÃO .....	68
A.	ANEXO 3 – ARTIGO DE ANÁLISE DESCRITIVA.....	78

## 1 INTRODUÇÃO

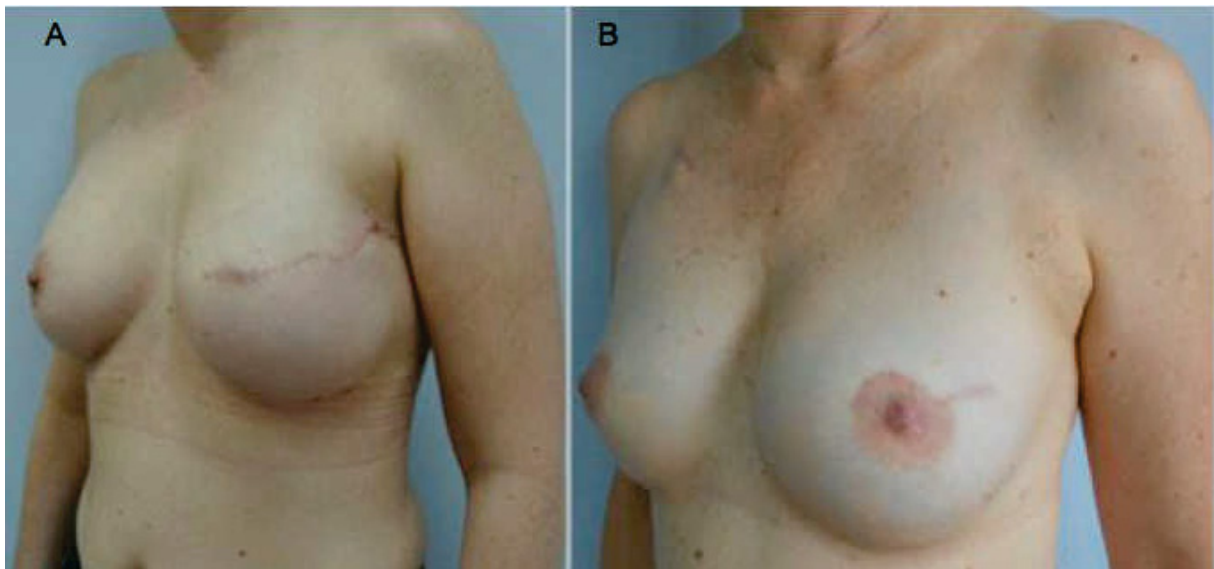
O câncer de mama é a neoplasia com maior incidência e mortalidade no Brasil, quando não considerado os tumores de pele não melanoma. Estima-se 71.730 novos casos em 2022, representando 30% do total dos novos casos de cânceres em mulheres. Os óbitos por câncer de mama correspondem à 16,5% de todos os óbitos causados por neoplasias em mulheres. (CANCER, 2022).

A cirurgia é o principal pilar do tratamento para o câncer de mama. Inicialmente eram realizadas cirurgias radicais que incluíam a retirada total da mama, cadeias ganglionares axilares, músculos peitorais, pele e complexo aréolo-papilar (CAP) (HALSTED, 1907). Essas cirurgias, embora apresentassem resultados positivos para o controle local da doença traziam consigo além do estigma mutilante prejuízos funcionais como o linfedema, causado pela remoção de cadeia de drenagem linfática. Com a introdução de novas abordagens para o tratamento de câncer de mama como radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, e terapias alvo, a cirurgia conservadora tornou-se o padrão de tratamento e consiste na retirada do tumor com margem de segurança, preservando a maior parte possível da mama. A tendência conservadora também se estendeu ao manejo da axila, com a técnica da biópsia do linfonodo sentinela, que permite preservar a cadeia ganglionar em grande parte das situações. (FISHER *et al.*, 1985; GIULIANO *et al.*, 2000; VERONESI *et al.*, 1981). A cirurgia conservadora, entretanto, apresenta limitações, não sendo possível sua realização em alguns casos, seja pela relação desfavorável entre o tamanho do tumor e da mama, ou pela posição e números de focos tumorais. Nesses casos a retirada total da mama, a mastectomia, mantém-se como uma opção.

Seguindo a linha de cirurgias menos agressivas para o tratamento de câncer de mama, a mastectomia radical modificada em que toda a pele, mama e CAP eram retirados tornou-se o padrão na década de 80, substituindo a mastectomia Halsted. Em 1991, a mastectomia preservadora de pele (MPP) foi descrita para o tratamento de câncer de mama e consistia na retirada do CAP e do local de introdução da agulha da biópsia, além de acesso para avaliação axilar FIGURA 1. A pele preservada nesse tipo de cirurgia permitia, dessa maneira, a reconstrução imediata após a mastectomia. (TOTH, Bryant A.; LAPPERT, 1991). Posteriormente a mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar (MPCAP), técnica descrita inicialmente nas cirurgias redutoras de risco, começou a ser aplicada para

o tratamento de câncer de mama, FIGURA 1 (FREEMAN, 1962). A possibilidade de manutenção de doença no tecido mamário remanescente na região retro areolar levantou questionamentos sobre a segurança da MPCAP. (LARONGA *et al.*, 1999). Estudos posteriores demonstraram a viabilidade de seu emprego no tratamento da doença inicial. (DE LA CRUZ *et al.*, 2015; GERBER *et al.*, 2009; HEADON; KASEM; MOKBEL, 2016; PETIT *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2020). Sua indicação e utilização foram ampliadas, posteriormente, para tumores maiores e doenças mais avançadas. (BURDGE *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2017).

FIGURA 1 - TIPOS DE MASTECTOMIA



FONTE: Adaptado de (URBAN; KURODA, 2017)

LEGENDA: (A) Mastectomia Preservadora de Pele (MPP) com reconstrução imediata com prótese.  
(B) Mastectomia Preservadora de Pele e Complexo Aréolo Papilar (MPCAP) com reconstrução imediata com prótese.

A quimioterapia, outro pilar do tratamento sistêmico do câncer de mama, pode ser utilizada como um tratamento adjuvante ou neoadjuvante à cirurgia. Inicialmente era administrada após o tratamento cirúrgico, como tratamento adjuvante, e demonstrou para alguns grupos ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de doenças. A quimioterapia neoadjuvante (QTN), ou seja a quimioterapia administrada antes do procedimento cirúrgico, passou a ser empregada para o câncer de mama nos anos 70 e permitiu que doenças inicialmente inoperáveis pudessem ser ressecadas. Com a evolução dos regimes

quimioterápicos as indicações de QTN passaram a ser ampliadas para tumores menores trazendo resultados positivos em especial para lesões com biologia mais agressiva, como os tumores triplo negativos e HER2. (GRALOW *et al.*, 2008).

São indiscutíveis os benefícios das novas técnicas cirúrgicas e terapias, tanto locais quanto sistêmicas, recentemente empregados no tratamento do câncer de mama. Benefícios esses tanto para o desfecho oncológicos quanto para a melhora em qualidade de vida. Entretanto a rápida evolução no tratamento do câncer de mama não nos permitiu explorá-las quando utilizadas de forma conjunta. A segurança oncológica do emprego da mastectomia poupadora de pele e complexo aréolo-papilar no cenário após a quimioterapia neoadjuvante não foi avaliado. Não há resposta sobre a combinação dessas duas linhas de tratamento, bem como quais as variáveis que podem ser utilizadas e estudadas para prever a segurança para a sua combinação. (WONG; ERDMANN-SAGER, 2019).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama tem a maior incidência e mortalidade entre todos os tipos de câncer para mulheres no Brasil, exceto tumores de pele não melanoma. O tratamento dessa patologia evoluiu de forma constante, rápida e com novas abordagens multidisciplinares. Os benefícios dessa evolução se traduzem não só em resultados oncológicos com ganho de sobrevida global e sobrevida livre de doença mas em ganho de qualidade de vida com tratamentos menos agressivos.

Entretanto essa rápida evolução não nos permitiu responder a todos os questionamentos levantados acerca dos benefícios e segurança de abordagens sinérgicas. Especialmente no que tange à abordagem de doenças localmente avançadas não possuímos estudos específicos no cenário de mastectomia poupadora de pele e mamilo após a realização de quimioterapia neoadjuvante.

Neste estudo buscaremos avaliar a segurança e desfechos oncológicos da MPCAP quando realizada após a QTN.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Estudar o desfecho oncológico da MPCAP após o tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- a) Correlacionar a distância entre o tumor e o CAP medido pela RNM antes e após a quimioterapia neoadjuvante e a ocorrência de recidiva locorregional e/ou à distancia, em pacientes submetidas a MPCAP.
- b) Correlacionar o tamanho tumoral na RNM antes e após a quimioterapia neoadjuvante e a ocorrência de recidiva locorregional e/ou à distancia, em pacientes submetidas a MPCAP.
- c) Correlacionar as variáveis clinicopatológicas : estadiamento clínico, RE, RP, Ki67, e a probabilidade de recidiva locorregional, e/ou a distancia em pacientes submetidas a MPCAP;
- d) Estudar a sobrevida livre de doença locorregional e sobrevida livre de doença a distância em pacientes submetidas à MPCAP após quimioterapia neoadjuvante, e comparar ao grupo controle de pacientes submetidas a MPP.
- e) Estudar a sobrevida global (SG) em pacientes submetidas à MPCAP após quimioterapia neoadjuvante, e comparar ao grupo controle de pacientes submetidas a MPP.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. MASTECTOMIA RADICAL COMO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O primeiro grande tratamento para o câncer de mama na medicina moderna foi publicado em 1907, por Halsted, em que mostrava controle local do câncer de mama com a mastectomia radical. Nesta época, a cirurgia radical passou a ser aceita como o principal tratamento para o câncer de mama, e consistia na ressecção do tecido mamário, pele e mamilo além dos músculos peitorais e cadeia de drenagem linfática axilar (HALSTED, 1907).

O caráter mutilatório levou a busca de novos métodos cirúrgicos e a adoção de cirurgias menos agressivas. A partir de estudos demonstrando a não inferioridade da ressecção segmentar associada à radioterapia em relação à mastectomia radical, a cirurgia conservadora passou a ser o padrão de tratamento.(FISHER *et al.*, 1985; VERONESI *et al.*, 1981). Além da mama a abordagem axilar, a qual antes realizava-se a ressecção completa dos gânglios de drenagem linfática, também evoluiu e tornou-se menos agressiva com a introdução da técnica de biópsia do linfonodo sentinela. Nesta técnica injeta-se um traçador afim de identificar o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática da mama. (GIULIANO *et al.*, 2000).

### 2.2. MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE

O tratamento cirúrgico oncológico evoluiu do “máximo tolerável” para o “mínimo efetivo” e a mastectomia seguiu esse curso tornando-se menos agressiva. (VERONESI *et al.*, 2012). Atualmente as mastectomias ditas conservadoras são basicamente a MPP e a MPCAP. Na MPP o cirurgião remove a glândula mamária e o CAP preservando a pele, permitindo assim a reconstrução imediata da mama, seja com tecido autólogo ou implante mamário. (FREEMAN, 1962; TOTH, B A; LAPPERT, 1991)

### 2.3. MASTECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DE PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR

A MPCAP é um tipo de mastectomia em que a glândula mamária é removida preservando assim a pele e o CAP, permitindo a reconstrução imediata. A MPCAP possui efeitos positivos na auto imagem, bem estar psicossocial e sexual das pacientes quando comparadas à MPP. (DIDIER *et al.*, 2009; WEI *et al.*, 2016; YUEH *et al.*, 2009).

As indicações de mastectomias conservadoras evoluíram de mastectomias profiláticas, para terapêuticas e posteriormente para tratamento de tumores avançados. (BURDGE *et al.*, 2013).

O número de MPCAP também apresentou acréscimo significativo no âmbito terapêutico de 58% para 77% em estudo realizado com 449 pacientes no Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York, considerando antes e após o ano de 2011. (VALERO *et al.*, 2020).

Devido ao tecido mamário remanescente na região retroareolar surgiram dúvidas de que pudesse haver manutenção de células tumorais. Uma análise retrospectiva de 286 pacientes mostrou o envolvimento com células tumorais residuais em 5,6% dos tecidos mamário retroareolares. Entretanto não houve correlação entre recidivas locais e a presença de células tumorais no tecido remanescente. Esse mesmo estudo ainda mostrou que há correlação entre presença de células tumorais residuais no tecido retroareolar com linfonodos axilares comprometidos e com tumores em região central ou multicêntricos. (LARONGA *et al.*, 1999).

Um estudo com 579 pacientes submetidas MPCAP para tratamento de câncer de mama demonstrou taxa de recorrência local de 0,9% (8 casos no total), nenhum no CAP. Entretanto as pacientes desse estudo receberam radioterapia intra-operatória (ELIOT) no tecido remanescente em CAP. Não houve grupo controle, sem radioterapia, para comparação. (PETIT *et al.*, 2009).

Em um estudo com 238 pacientes, sendo 134 submetidas à mastectomia radical modificada, 48 submetidas à MPP e 60 pacientes submetidas à MPCAP as taxas de recidiva local foram de 11,5%, 10,4% e 11,7% respectivamente. Apenas uma recorrência ocorreu no CAP. O tempo de seguimento médio foi de 101 meses

nas 238 pacientes incluídas no estudo. A mortalidade câncer específica não apresentou diferença entre os grupos. (GERBER *et al.*, 2009).

Uma metanálise, em 2015, comparou MPCAP, MPP e mastectomia radical modificada no tratamento do câncer de mama inicial. Os resultados de 20 estudos com 5594 pacientes demonstraram não haver diferença entre sobrevida global, sobrevida livre de doença, recorrência local e recorrência em CAP. Concluindo que não houve detecção em eventos oncológicos adversos no uso da MPCAP em pacientes com estágio inicial de câncer de mama. (DE LA CRUZ *et al.*, 2015).

Outra metanálise publicada em 2016, com 73 estudos, contemplando 10935 pacientes submetidas à MPCAP para redução de risco, tratamento de carcinoma in situ, e carcinoma invasor de mama, com tempo médio de follow up de 38,3 meses, mostrou uma taxa de recorrência local de 2,38%. Nesse estudo 50% das pacientes tinham tumores menores que 2cm. (HEADON; KASEM; MOKBEL, 2016).

Outro estudo, mais recente, com 944 pacientes, que analisou desfechos oncológicos em pacientes submetidas a MPCAP, demonstrou taxa de recorrência em CAP de 4,1% (39 pacientes). O tempo médio e seguimento foi de 85 meses e a multicentricidade/multifocalidade, ausência de expressão de receptores hormonais, hiperexpressão de HER2, extenso componente intraductal e alto grau histológico foram relacionados à recidiva em CAP. Não houve diferença em sobrevida global e sobrevida livre de doença a distância entre o grupo com e sem recidiva em CAP, no período de 10 anos. (WU, Z.-Y. *et al.*, 2019)

#### 2.4. TRATAMENTO SISTÊMICO NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA

A quimioterapia, um grande pilar do tratamento sistêmico do câncer de mama, vem ganhando espaço na sua forma neoadjuvante, ou seja quando realizada antes da cirurgia. Não apresenta inferioridade na sobrevida global e taxas de recidiva em relação ao esquema adjuvante. E apresenta algumas vantagens como a redução do tamanho do tumor permitindo cirurgias menos agressivas e a avaliação in vivo da resposta tumoral.

Um estudo demonstrou que a quimioterapia neoadjuvante não apresenta diferença significativa em sobrevida livre de doença e sobrevida global quando comparado a pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante (HR 0.85, P=0.09

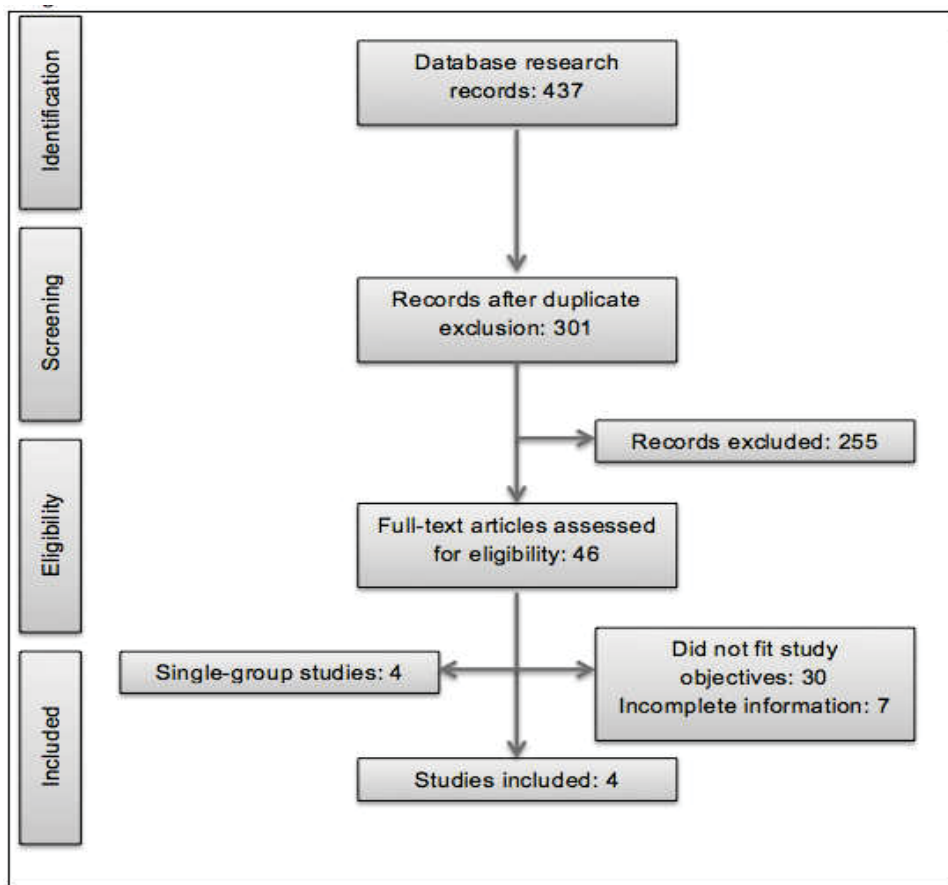
para sobrevida livre de doença; HR 0.81, P=0.06 para sobrevida global). (RASTOGI *et al.*, 2008)

Uma metanálise com 5500 mulheres mostra que pacientes que são submetidas à neoadjuvância, quando comparadas às pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante, apresenta uma menor taxa de mastectomia (RR 0,71; IC95%: 0,67-0,75) sem prejuízo em controle local. (MIEOG *et al.*, 2006)

## 2.5. REVISÃO SISTEMÁTICA DE MPCAP PÓS QTN

A MPCAP pós QTN é uma técnica cada vez mais utilizada. Uma revisão sistemática foi realizada pelos autores dessa dissertação, intitulada “Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review”. Essa revisão foi registrada no PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas) sob o registro CRD42021276778, disponível em [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021276778](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021276778). A revisão sistemática foi enviada para publicação na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. O artigo enviado encontra-se no ANEXO 2. Abaixo, na FIGURA 2, temos os artigos selecionados para a revisão sistemática.

FIGURA 2 - SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: O autor.

LEGENDA: Revisão sistemática: Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review .

O resumo dos resultados dos artigos incluídos na revisão sistemática encontram-se no QUADRO 1. Os detalhes de cada estudo encontram-se abaixo.

QUADRO 1 - RESUMO DOS DESFECHOS ONCOLÓGICOS DOS TRABALHOS INSERIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Author	Locoregional Recurrence (LRR)			Distant recurrence (DR)			Follow-up	
	NSM n (%)	CG n (%)	p	NSM n(%)	CG n(%)	p	NSM (months)	CG (months)
Santoro et al. <sup>3</sup>	3 (6%) / NACR 0	0 / 0	<0.01	6 (12%)	10 (7%)	0.3	35	35
Ryu et al. <sup>9</sup>	0	6 (7.1%)	n.r.	2 (6.5%)	24 (28.2%)	n.r.	38.2	45.8
Agresti et al. <sup>11</sup>	6 (9.8%) / NACR 1 (1.6%)	NSM upfront 10 (2.8%) / NACR 0 TM-PC 16 (10.6%)	n.r.	n.r.	n.r.	-	46	42.5 (NSM upfront) 49.5 (TM-PC)
Wu et al. <sup>10</sup>	LR 9 (4.8%) RR 13 (7%) / NACR 4 (2.1%)	LR 11 (3.4%) RR 17 (5.3%)	n.r.	30 (16%)	60 (18.6%)	n.r.	67*	68

NSM: nipple sparing mastectomy / NAC: nipple-areolar complex. / CG: control group. / TM-PC: total mastectomy pos chemotherapy / LR: local recurrence. / RR: regional recurrence. / n.r.: not reported. / NACR nipple areolar complex relapse.

\*Included SSM with NSM.

FONTE: O autor.

LEGENDA: Revisão sistemática: Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review .

Em um estudo italiano com 51 pacientes, submetidas à MPCAP após QTN, com tumor situado a 1cm ou mais de distância (critério clínico radiológico) do CAP demonstrou uma taxa de recorrência local de 6% com nenhum acometimento de complexo aréolo-papilar. Recorrência à distancia de 12%. O tempo médio de seguimento foi de 35 meses. O grupo controle era composto por 135 pacientes submetidas a MPCAP realizada primariamente o qual não apresentou recidiva locorregional. Foi o único estudo que demonstrou inferioridade do grupo de estudo em relação ao grupo controle na taxa de recidiva locorregional (6% vs. 0%.  $P < 0,01$ ). Entretanto vale ressaltar que houve grande disparidade entre o grupo controle e de estudo, especialmente em estadiamento (incluindo tamanho e comprometimento axilar) bem como subtipo tumoral e histológico. Não houve diferença na recidiva a distância com 12% no grupo MPCAP pós QTN e 7% no grupo submetida a MPCAP pré quimioterapia ( $p=0.3$ ). (SANTORO *et al.*, 2015)

Outro estudo, sul coreano, com 13 pacientes submetidos a MPCAP após QTN não mostrou recidiva locorregional e apresentou uma taxa de recidiva a distância de 6,5%. O tempo de seguimento foi de 38 meses. O grupo controle, com 85 participantes, foi composto por mastectomia simples após quimioterapia e

apresentou uma taxa de recidiva locorregional de 7,1% e recidiva a distância de 28,4%. O cálculo estatístico não foi apresentado. (RYU et al., 2017)

Quando comparadas 61 pacientes submetidas à QTN seguida da MPCAP a 151 pacientes submetidas à QTN seguida de mastectomia tradicional, não houve diferença na recidiva local entre os grupos pós QTN (9,8% - MPCAP pós QTN e 10,6% - mastectomia convencional pós QTN -  $p=0,539$ ). Houve uma recidiva em CAP no grupo pós QTN, que ocorreu em uma paciente com resposta patológica completa. O tempo médio de seguimento foi de 46 meses. Houve comprometimento de CAP em avaliação anatomopatológica em 9,8% das pacientes com NSM pós QTN. Os fatores associados ao comprometimento de CAP foram o tamanho do tumor, multicentricidade, multifocalidade e presença de componente intraductal. O estudo ainda pareou as pacientes conforme subtipo tumoral, idade, estadió inicial e achou correlação entre o envolvimento do CAP e o grau de resposta à QTN. Não identificou envolvimento de CAP em pacientes com RPC e 16,7% de comprometimento de CAP em paciente com tumores  $\geq 2$  cm após a QTN, porém esse envolvimento não demonstrou significado na taxa de recorrência local, sendo de 9,4% para tumores residuais  $< 1$ cm e 8,6% para tumores residuais  $\geq 1$ cm ( $p=1,000$ ). A sobrevida livre de doença entre os dois grupos não teve diferença significativamente estatística ( $HR=1.31, 95\%CI=0.40-4.35$ ). (AGRESTI et al., 2017)

Recentemente em um estudo retrospectivo com tempo de seguimento de 67 meses fez uma análise pareada entre 323 pacientes com mastectomia convencional após QTN à 323 pacientes com mastectomia com reconstrução após QTN (187 MPCAP e 136 MPP). Quando comparado o grupo de mastectomia convencional ao grupo de mastectomia com reconstrução não houve diferença na recorrência local (4.8% vs. 3.4%), em recorrência regional (7% vs. 5.3%) ou em metástase a distância (16% vs. 18.6%). Quando analisado o grupo MPCAP a taxa de recidiva local foi de 4,8% e local de 7%, com 2,1% de recidiva em CAP. (WU et al., 2020).

Além dos estudos que correlacionaram a MPCAP após QTN com outras intervenções cirúrgicas, e devido ao pequeno número de estudos nesse segmento, foram avaliados também trabalhos que analisaram o desfecho oncológico em séries únicas de pacientes submetidas a MPCAP após QTN.

Um dos estudos de coorte única com 39 pacientes submetida a MPCAP pós QTN demonstrou uma taxa de recidiva locorregional de 5,1%, sem recidiva em CAP.

A taxa de recidiva a distância foi de 12,8%. O tempo de seguimento foi de 67,2 meses. (JADEJA *et al.*, 2018)

Outro estudo, maior, com 121 pacientes submetidas a MPCAP pós QTN, teve um tempo de seguimento de 94 meses e mostrou 5% de recidiva locorregional (0,8% de recidiva em CAP). A taxa de recidiva a distância não foi reportada. (GALIMBERTI *et al.*, 2018)

Em uma série de 319 pacientes submetidas a MPCAP pós QTN, com um tempo de seguimento de 63 meses, foi observada uma taxa de recidiva locorregional de 11,9% e 1,9% de recidiva em CAP. A taxa de recidiva a distância reportada foi de 18,4%. (WU, Z. Y. *et al.*, 2021b)

O maior estudo de coorte única observou 370 pacientes submetidas à MPCAP pós QTN, com um tempo de seguimento médio de 63 meses. A taxa de recidiva locorregional reportada foi de 12%, com 1,9% de recidiva em CAP e 16,3% de recidiva a distância. (WU, Z. Y. *et al.*, 2021)

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO, CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA E SELEÇÃO

Neste estudo observacional, analítico, retrospectivo foram analisados os desfechos oncológicos de pacientes submetidas a MPCAP para tratamento de câncer de mama invasor, após quimioterapia neoadjuvante, no período de junho de 2009 a dezembro de 2019, no Centro de Doenças da Mama de Curitiba. Foram analisados também os mesmos parâmetros de desfecho em pacientes submetidas à MPP após QTN, no mesmo período e local, para analisar como grupo controle. Foi escolhida a MPP como controle, por tratar-se de técnica de referência que diferencia-se da MPCAP por não preservar o complexo aréolo-papilar, e consequentemente nos permite comparar a segurança na preservação do CAP dentro da mastectomia para esse perfil de pacientes. Para obter grupos com perfil clinicopatológico mais homogêneo de comparação, e reduzir o impacto do viés de seleção, foi aplicado o Propensity Score Matching (PSM), que equilibrou os dois grupos utilizando os critérios de estadiamento anatômico, realização ou não de radioterapia adjuvante e subtipo molecular.

As informações foram coletadas do banco de dados do Centro de Doenças da Mama de Curitiba que contém as informações referentes ao diagnóstico, laudos anatomopatológicos, laudos de exames de imagem e de imunohistoquímica das pacientes. Os dados referentes a recidiva e óbito foram coletados dos prontuários.

Todos os dados coletados foram inseridos em uma tabela (Excel<sup>®</sup>) criada para posterior análise estatística e comparação entre os grupos. No grupo de estudo houve distinção entre recidiva em CAP ou locorregional não CAP. Enquanto no grupo controle, não ocorreu essa distinção.

As curvas de sobrevida livre de doenças e sobrevida global foram comparadas entre os dois grupos.

Após a definição das candidatas a participarem do estudo os dados foram coletados os dados da base de dados, prontuário e quando necessários laudos de exames.

### 3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

#### 3.1.2 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes maiores de 18 anos;
- b) Pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário invasor, submetidas a MPCAP ou MPP após tratamento quimioterapia neoadjuvante;

#### 3.1.3 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com metástase a distância no momento do diagnóstico (M1);
- b) Pacientes com dados incompletos;
- c) Pacientes com perda de seguimento;

## 3.2 VARIÁVEIS ANALISADAS NESTE ESTUDO

### 3.2.1 Sobrevida livre de doença

A sobrevida livre de doença (SLD) considera o tempo em meses entre a cirurgia e a data de recidiva (locorregional ou à distância), óbito por qualquer etiologia.

### 3.2.2 Sobrevida global

A sobrevida global (SG) é o tempo, em meses, entre a cirurgia e a data de óbito por qualquer etiologia.

### 3.2.3 Distância entre tumor e CAP

A distância entre o tumor e a papila foi avaliada em milímetros (mm) baseado nos laudos de ressonância magnética, realizados pelo serviço de imagem antes e após a quimioterapia.

### 3.2.4 Status Menopausal

Avaliado como uma variável binária classificada da seguinte forma:

- a) Pré-menopausa: pacientes situadas no menacme (período compreendido entre a primeiro ciclo menstrual e o último);
- b) Pós-menopausa: em pacientes com menos de 60 anos o diagnóstico clínico deu-se após 12 meses de amenorréia (na ausência de quimioterapia, hormonioterapia ou supressão ovariana), ou por diagnóstico laboratorial com a dosagem do hormônio folículo estimulante (FSH) acima de 30 mUI/ml e estradiol abaixo de 10 pg/ml. Pacientes com 60 anos ou mais ou ooforectomia bilateral prévia também foram consideradas pós-menopausa. (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021)

### 3.2.5 Tipo histológico do tumor

A identificação do tipo histológico do tumor foi realizada por dois Serviços de Anatomia Patológica de referência do Centro de Doenças da Mama , na época do diagnóstico, seguindo os critérios adotados pela OMS Colégio Americano de Patologia. (WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD, 2019)

Neste estudo os tipos histológicos foram classificados em:

- a) Carcinoma ductal invasor;
- b) Carcinoma lobular invasor;
- c) Carcinoma misto ductal lobular;
- d) Outros.

### 3.2.6 Multicentricidade e multifocalidade

A multifocalidade e multicentricidade foi avaliada de forma binária como:

- a) Presente: Presença de mais de um foco tumoral nos exames de imagem, podendo ser multifocal quando abrangem o mesmo quadrante ou multicêntrico quando os focos se apresentam em quadrantes diferentes.

- b) Ausente: Apenas um foco tumoral identificado nos exames de imagem.

### 3.2.7 Tamanho do tumor

Para avaliar o tamanho do tumor foi utilizada a classificação TNM 8ª edição – 2017, publicada pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) por (AMIN et al., 2017) que divide os tumores de mama de acordo com o tamanho em:

- a) T1: Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão;
- b) T2: Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- c) T3: Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- d) T4: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele, ou carcinoma inflamatório. Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

A avaliação de tamanho tumoral deu-se por exame clínico ou ultrassonográfico durante a avaliação pré quimioterapia.

### 3.2.8 Grau histológico

O Grau histológico (GI, GII, GIII) foi determinado segundo o Sistema de Gradação de Nottingham-Bloom-Richardson, (ELSTON, 2005) o qual tem sido endossado pelo Colégio Americano dos Patologistas e pela OMS. Ele consiste em uma pontuação para cada uma das seguintes características:

- a) Formação Tubular: escore 1 (na maior parte do tumor, > 75%), escore 2 (entre 10% e 75%) e escore 3 (em menos de 10%).
- b) Grau nuclear (pleomorfismo): escore 1 (núcleos pequenos, com pouco aumento ou variação no seu tamanho em comparação com os núcleos das células epiteliais ductais normais, com contornos regulares e uniformidade de cromatina nuclear), escore 2 (núcleos maiores do que os núcleos das células ductais normais, aspecto vesiculoso, nucléolos mais visíveis, geralmente únicos e com moderada variação no seu tamanho e

forma) e escore 3 (variação acentuada no tamanho e forma nuclear; núcleos volumosos e bizarros, vesiculosos, com nucléolos grandes proeminentes, geralmente múltiplos).

- c) Índice mitótico: as figuras de mitose, contadas em dez campos de maior aumento na periferia do tumor, onde a atividade proliferativa é mais intensa.

Após a somatória dos valores dados para cada uma das características acima citadas, os carcinomas de mama invasivos são classificados em três graus:

- **Grau I:** baixo grau (bem diferenciado): 3 a 5 pontos;
- **Grau II:** grau intermediário (moderadamente diferenciado): 6 a 7 pontos;
- **Grau III:** alto grau (pouco diferenciado): 8 a 9 pontos;

### 3.2.9 Comprometimento de linfonodo

O comprometimento de linfonodo foi avaliado de forma binária como:

- **Presente:** Presença de micrometástase (>0.2mm e <2mm) ou metástase em um ou mais linfonodos regionais.
- **Ausente:** Nenhuma metástase identificada em linfonodos regionais, ou apenas presença de células tumorais isoladas.

### 3.2.10 Expressão de Receptor de Estrogênio (RE) e Receptor de Progesterona(RP)

A expressão de RE e RP, foi realizada por dois Serviços de Anatomia Patológica de referência do Centro de Doenças da Mama de Curitiba, na época do diagnóstico, pelo método da Estreptavidina-Biotina-Peroxidase. A expressão de RE foi considerada positiva, quando houve marcação nuclear, independente da intensidade, em mais de 1% das células, descrito por (HAMMOND *et al.*, 2010).

### 3.2.11 Expressão de Ki-67:

O Ki-67 é um marcador de proliferação celular, expresso pela porcentagem de células que estão em divisão celular, e que são coradas pelo antígeno Ki-67. A avaliação da expressão de Ki-67 neste estudo foi realizada por dois Serviços de Anatomia Patológica de referência do Centro de Doenças da Mama de Curitiba, na época do diagnóstico, de acordo com as recomendações para avaliação do Ki-67 no câncer de mama, estabelecidas pelo “*International Ki67 Breast Cancer working group*” publicado por (DOWSETT *et al.*, 2011).

### 3.2.12 Expressão de HER2:

A expressão de HER2 foi realizada por dois Serviços de Anatomia Patológica de referência do Centro de Doenças da Mama de Curitiba, na época do diagnóstico, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)/Colégio Americano de Patologistas (CAP) publicado por (WOLFF *et al.*, 2013). Os casos considerados indeterminados pela imunohistoquímica foram definidos por FISH (hibridização fluorescente in situ).

### 3.2.13 Resposta tumoral à quimioterapia (RCB – Residual Cancer Burden)

Método desenvolvido pelo MD Anderson Cancer Center e com valores de prognóstico publicados por Symmans (SYMMANS *et al.*, 2017). O seu cálculo foi realizado pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Nossa Senhora das Graças, de acordo com a calculadora disponível em: <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>.

O RCB tem as seguintes classificações:

- RCB0 – Resposta patológica completa;
- RCB I – Doença residual mínima;
- RCB II – Doença residual moderada;
- RCB III – Doença residual extensa.

Para a avaliação estatística utilizamos como variável a presença de resposta patológica completa (RCB0) ou a não resposta patológica completa (RCB I, II e III).

#### 3.2.14 Radioterapia adjuvante

A radioterapia adjuvante foi analisada, nesse estudo, conforme a seguinte classificação:

- Com radioterapia adjuvante;
- Sem radioterapia adjuvante.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas).

A comparação de dois grupos (MPCAP e SSM), em relação a variáveis quantitativas, foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em relação a variáveis categóricas as comparações dos grupos NSM e SSM foram feitas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para avaliação de fatores associados à incidência de recidiva locorregional foram ajustados modelos de Fine e Gray considerando-se o óbito como risco competitivo. A medida de associação estimada foi a subdistribution hazard ratio (SHR) para a qual foi apresentado o intervalo de confiança de 95%. Para a análise de tempo livre de recidiva à distância e de tempo de sobrevida foram ajustados modelos de Regressão de Cox. A medida de associação estimada foi a hazard ratio (HR) com intervalos de confiança de 95%. Após o ajuste dos modelos, a significância de cada variável foi analisada pelo teste de Wald. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo foi submetido e avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas do Paraná – UFPR sob número CAAE 28998719.0.0000.0102 (ANEXO 1). A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa deu-se sob o parecer nº 3.986.023. O estudo foi dispensado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 4 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão obtivemos um total de 134 pacientes submetidas a MPCAP no período do estudo.

A análise dos dados foi realizada em duas etapas:

Etapa 1: Análise descritiva dos desfechos oncológicos da série de 134 pacientes submetidas a MPCAP no período do estudo . Os resultados foram descritos no artigo em anexo “Oncological outcomes of Nipple Sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy” ( ANEXO 3).

Etapa 2: Aplicação do PSM , para comparação dos dados de desfecho oncológico: sobrevida livre de doença e sobrevida global do grupo da MPCAP com o grupo controle da MPP.

### 4.1 ETAPA 1: ANÁLISE DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MPCAP

Esta etapa incluiu dados de 134 pacientes as quais foram submetidas à MPCAP após QTN, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2019. A mediana de seguimento foi de 41,1 meses.

#### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLOGICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS A MPCAP E DESFECHO ONCOLÓGICO

A média de idade das pacientes foi de 42 anos, onde 79% estavam na pré-menopausa. A TABELA 1 mostra as características clinicopatológicas desse grupo de pacientes.

A maioria das pacientes (84,3%) apresentava carcinomas ductais, 35,3% apresentavam tumores histológicos grau III e metade das pacientes apresentava tumores multifocais na mama. Além disso, 60% dos tumores foram positivos para a expressão do receptor de estrogênio. O subtipo molecular mais prevalente, de acordo com critérios imuno-histoquímicos (st gallen 2013), foi Luminal B com 38,8% seguidos de 29,9% de tumores Triplo Negativo (6).

Em nossa amostra, a maioria dos pacientes (59%) apresentava tumores T2; pouco mais da metade (53,7%) não apresentava envolvimento axilar na avaliação clínica inicial, e 50,7% dos pacientes foram classificados como Estágio Clínico

Prognóstico II. Além disso, a mediana da medida pré-neoadjuvante do tumor, pela RM das mamas, foi de 28mm e a mediana da distância do tumor ao CAP foi de 31mm. No cenário pós-neoadjuvante, a medida mediana do tumor foi de 14mm e a mediana do tumor para a distância NAC foi de 40,5mm. 43,6% dos pacientes obtiveram resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante; e 37,3% dos pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante.

Durante o intervalo de tempo estudado houveram 5 (3,7%) recidivas no CAP, com mediana de seguimento de 24,2 meses, e 13 (9,7%) recidivas loco-regionais, cuja ocorrência mediana foi de 17,8 meses.

Ocorreram 16 (11,9%) recidivas à distância, com mediana de 20,9 meses, e foram notificados 12 óbitos em toda a população estudada, com mediana de 37,8 meses para sua ocorrência.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DAS PACIENTES SUBMETIDAS A MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO.

Variável	Classificação	
Idade (anos)	(média ± DP; min-máx)	42,3 ± 10,1 (23 - 68)
RCB	0	58 (43,6%)
	1	11 (8,3%)
	2	50 (37,6%)
	3	14 (10,5%)
Menopausa	Pré	107 (79,9%)
	Pós	27 (20,1%)
Subtipo histológico	Ductal	113 (84,3%)
	Lobular	9 (6,7%)
	Misto Ductal lobular	5 (3,7%)
	Outros	7 (5%)
Grau histológico	1	10 (7,5%)
	2	76 (57,1%)
	3	47 (35,3%)
Tamanho tumoral	T1	26 (19,4%)
	T2	79 (59%)
	T3	26 (19,4%)
	T4	3 (2,2%)
Status linfonodal	N0	72 (53,7%)
	N1	53 (39,6%)
	N2	5 (3,7%)
	N3	4 (3%)
Estadio Clínico*	I	42 (31,3%)
	II	68 (50,7%)
	III	24 (17,9%)
RE	Negativo	53 (39,6%)
	Positivo	81 (60,4%)
RP	Negativo	56 (41,8%)
	Positivo	78 (58,2%)
HER2	Negativo	104 (77,6%)
	Positivo	30 (22,4%)
Ki67	(mediana ± DP; min-máx)	48 ± 25,6 (5 - 99)
Subtipo molecular **	Luminal B	52 (38,8%)
	TNBC	40 (29,9%)
	Luminal B - HER2 Positivo	17 (12,7%)
	Luminal A	13 (9,7%)
	HER 2	12 (9%)
Radioterapia adjuvante	Sim	50 (37,3%)
	Não	84 (62,7%)
Multifocalidade/multicentricidade	Unifocal	67 (50%)
	Multifocal/multicêntrico	67 (50%)
Tamanho (mm) RNM Pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]	28 (6 - 94)
Tamanho (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]	14 (5 - 70)
Distância CAP (mm) RNM pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]	31 (0 - 95)
Distância CAP (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]	40,5 (0 - 101)

\* AJCC Cancer Staging. 8. ed. / \*\*st. Gallen, 2013 / DP: desvio padrão / CAP: complexo aréolo papilar / RNM: ressonância nuclear magnética

#### 4.1.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS FATORES CLINICOPATOLÓGICOS DA AMOSTRA E A RECIDIVA LOCOREGIONAL E/OU A DISTÂNCIA

A análise da correlação entre os fatores clinicopatológicos da amostra e a recidiva locoregional e/ou a distância está descrita na tabela 2.

A avaliação do Estadiamento Clínico Prognóstico pode ser considerada como fator prognóstico para recorrência na população avaliada neste estudo. Houve duas (4,8%) recidivas em pacientes classificados como estágio I, 13 (19,1%) no estágio II e 8 (33,3%) no estágio III, com HR 6,82 (IC 95% 1,44 - 32,3),  $p = 0,016$  para pacientes em estágio III em comparação com pacientes em estágio I (TABELA 2).

O valor do Ki67, como variável numérica contínua, também teve impacto na incidência de recidiva nesta amostra. A mediana do Ki67 nos pacientes que não recidivaram foi de 45,3 (DP + 25,2), enquanto o valor nos que recidivaram foi de 61,2 (DP + 23,7), HR 1,02 (IC 95% 1,01-1,04),  $p = 0,004$ . O mesmo efeito foi identificado em referências de mamilo com maior recorrência em pacientes com maior Ki67 (HR 1,04 [IC 95% 1,01-1,08];  $p = 0,018$ ).

TABELA 2 - CORRELAÇÃO ENTRE FATORES CLINICOPATOLÓGICOS E A OCORRÊNCIA DE RECIDIVA LOCOREGIONAL E/OU À DISTÂNCIA EM PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

Variável	Classif	Total	% Recorrência (locoregional e/ou distância)	p*	HR	IC95%
Idade (anos)	[mediana ± DP; min-máx]		Sem recorrência: 42,3 ± 10,3 Com recorrência: 42 ± 9,2	0,841	1,00	0,96 – 1,04
Menopausa	Pré (ref)	107	19 (17,8%)	0,882	0,92	0,31 – 2,74
	Pós	27	4 (14,8%)			
Grau histológico	1 (ref)	10	1 (10%)	0,475	1,98	0,30 – 13,0
	2	76	13 (17,1%)			
	3	47	9 (19,2%)			
Estadiamento prognóstico	I (ref)	42	2 (4,8%)	0,064	4,18	0,92 – 18,9
	II	68	13 (19,1%)			
	III	24	8 (33,3%)			
RE	Negativo (ref)	53	12 (22,6%)	0,171	0,56	0,25 – 1,28
	Positivo	81	11 (13,6%)			
RP	Negativo (ref)	56	12 (21,4%)	0,299	0,64	0,28 – 1,48
	Positivo	78	11 (14,1%)			
HER2	Negativo (ref)	104	19 (18,3%)	0,654	0,78	0,27 – 2,26
	Positivo	30	4 (13,3%)			
Ki67	(mediana ± DP; min-máx)		Sem recorrência: 45,3 ± 25,2 Com recorrência: 61,2 ± 23,7	0,004	1,02	1,01 – 1,04
Radioterapia adjuvante	Não (ref)	84	13 (15,5%)	0,410	1,40	0,63 – 3,16
	Sim	50	10 (20%)			
Focalidade	Unifocal (ref)	67	13 (19,4%)	0,415	0,71	0,32 – 1,60
	Multifocal	67	0 (14,9%)			
Tamanho (mm) RNM Pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 27 (6 – 94) Com recorrência: 39 (8 – 83)	0,111	1,02	1,00- 1,04
Tamanho (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 14 (5 – 70) Com recorrência: 14 (7 – 32)	0,918	1,00	0,97 – 1,04
Distância CAP (mm) RNM pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 34 (0 – 95) Com recorrência: 17,5 (4 – 84)	0,244	0,97	0,93 – 1,02
Distância CAP (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 40 (0 – 101) Com recorrência: 47 (12 – 90)	0,220	1,02	0,99 – 1,05

\*Modelo de Regressão de Fine e Gray incluindo óbito como risco competitivo e teste de Wald, p<0,05 / HR: hazard ratio / IC: intervalo de confiança CAP: complexo aréolo papilar / RNM: ressonância nuclear magnética

#### 4.1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES CLINICOPATOLÓGICOS DA AMOSTRA E A RECIDIVA EM CAP

A análise da correlação entre os fatores clinicopatológicos da amostra e a ocorrência da recidiva em CAP foi descrita na tabela 3.

A distância do tumor ao complexo aréolo-mamilar, avaliada como variável numérica contínua, não teve impacto prognóstico na recidiva em nossa amostra (TABELA 3). Não houve diferença ao analisar a medida da distância do tumor ao CAP na avaliação pré e pós quimioterapia neoadjuvante. Considerando a medida após a quimioterapia neoadjuvante, a distância mediana do tumor ao CAP foi de 40mm na população sem recorrência e 47mm naquelas com recorrência (HR 1,02 [IC 95% 0,99-1,05];  $p = 0,22$ ).

O tamanho do tumor apresentou diferença, entretanto sendo inversamente proporcional, onde tumores menores apresentaram maior taxa de recidiva (9,5mm vs. 15mm;  $p=0,003$ ; SHR:0,85; IC95% 0,76-0,94).

TABELA 3 - CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES CLINICOPATOLÓGICOS E A RECIDIVA EM COMPLEXO ARÉOLO PAPILAR EM PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

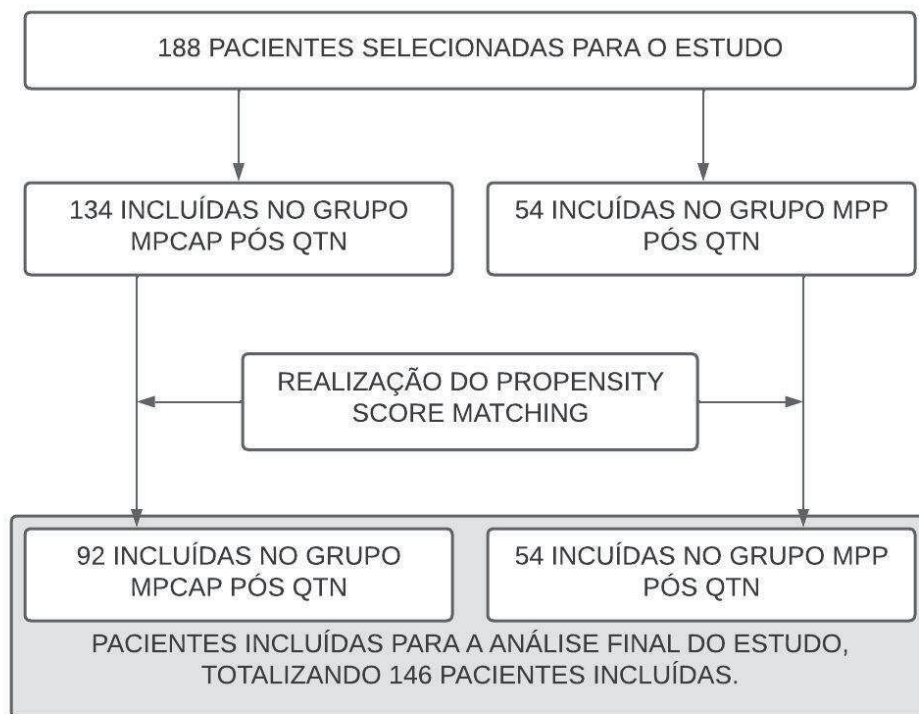
Variável	Classif	Total	% Recorrência em CAP	p*	SHR	IC95%
Idade(anos)	[mediana ± DP; min-máx]		Sem recorrência: 42,2 ± 10,1 Com recorrência: 42,6 ± 10,4	0,948	1,00	0,93 - 1,08
Menopausa	Pré (ref)	107	4 (3,7%)	0,988	1,02	0,11 - 9,15
	Pós	27	1 (3,7%)			
Estadio	I	42	2 (4,8%)	0,670	0,65	0,09 - 4,73
	II	68	2 (2,9%)			
	III	24	1 (4,2%)			
RE	Negativo (ref)	53	2 (3,8%)	0,873	0,86	0,14 - 5,19
	Positivo	81	3 (3,7%)			
RP	Negativo (ref)	56	2 (3,6%)	0,991	0,99	0,17 - 5,95
	Positivo	78	3 (3,9%)			
HER2	Negativo (ref)	104	3 (2,9%)	0,342	2,34	0,41 - 13,6
	Positivo	30	2 (6,7%)			
Ki67	[Mediana ± SD]		Sem recorrência: 47,1 ± 25,4 Com recorrência: 71,6 ± 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08
Radioterapia adjuvante	Não (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82
	Sim	50	1 (2%)			
Focalidade	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30
	Multifocal	67	3 (4,5%)			
Tamanho (mm) RNM Pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 28 (6 - 94) Com recorrência: 32,5 (16 - 64)	0,934	1,00	0,96 - 1,05
Tamanho (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 15 (5 - 70) Com recorrência : 9,5 (7 - 12)	0,003	0,85	0,76 - 0,94
Distância CAP (mm) RNM pré quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 32 (0 - 95) Com recorrência: 19 (4 - 84)	0,866	0,99	0,92 - 1,08
Distância CAP (mm) RNM pós quimioterapia neoadjuvante	[Mediana (min-máx)]		Sem recorrência: 40 (0 - 101) Com recorrência: 65,5 (12 - 90)	0,205	1,03	0,98 - 1,09

\*Modelo de Regressão de Fine e Gray incluindo óbito como risco competitivo e teste de Wald,  $p < 0,05$  / HR: hazard ratio / IC: intervalo de confiança CAP: complexo aréolo papilar / RNM: ressonância nuclear magnética

#### 4.2 ETAPA 2: ANÁLISE DAS PACIENTES SUBMETIDAS À MPCAP COM GRUPO CONTROLE MPP

Após esta análise inicial , foi aplicado o PSM (FIGURA 3) utilizando os critérios de estadiamento anatômico, realização ou não de radioterapia e subtipo molecular para fazer a comparação com o grupo controle de pacientes submetidas a MPP. Nesta análise foram incluídas 146 pacientes, sendo 92 no grupo de MPCAP, e 54 no grupo controle de MPP . O tempo de seguimento foi de  $53,8 \pm 32,7$  meses no grupo de estudo e  $44 \pm 26,2$  meses no grupo controle.

FIGURA 3 - PAREAMENTO UTILIZANDO O PROPENSITY SCORE MATCHING



MPCAP: Mastectomia poupadora de pele e complexo aréolo papilar. MPP: Mastectomia poupadora de pele. QTN: Quimioterapia neoadjuvante.

Na TABELA 4 estão descritas as características clinicopatológicas do grupo de estudo e do grupo controle após a aplicação do PSM. Após o pareamento dos grupos, pelos critérios de estadiamento anatômico, radioterapia e subtipo molecular, os dois grupos apresentaram características clinicopatológicas homogêneas em relação aos parâmetros tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral,

receptores hormonais, expressão de HER2, expressão de Ki67, multifocalidade/multicentricidade. Por outro lado, permaneceu ainda uma diferença entre os grupos em relação a idade, e ao status menopausal, sendo que o grupo de estudo apresentou uma média de idade menor  $41,6 \pm 10$  vs.  $46,7 \pm 11,6$  ( $p=0.009$ ), e um maior número de pacientes em pré menopausa 83,7% vs 66,7% , em relação ao grupo controle.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS NOS GRUPOS SUBMETIDOS A À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO E MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

Variável	Classificação	Grupo		p*
		MPCAP (n=92)	MPP (n=54)	
Idade (anos)	(média $\pm$ dp; min-máx)	41,6 $\pm$ 10 (23 - 68)	46,7 $\pm$ 11,6 (25 - 79)	0,009
Menopausa	Pré	77 (83,7%)	36 (66,7%)	0,024
	Pós	15 (16,3%)	18 (33,3%)	
Tipo histológico	Ductal	76 (82,6%)	45 (83,3%)	0,864
	Lobular	8 (8,7%)	5 (9,3%)	
	Misto Ductal lobular	4 (4,3%)	1 (1,9%)	
	Outros	4 (4,3%)	3 (5,6%)	
Grau histológico	1	7 (7,7%)	1 (1,9%)	0,282
	2	50 (55%)	29 (53,7%)	
	3	34 (37,4%)	24 (44,4%)	
Tamanho	T1	11 (12%)	6 (11,1%)	0,210
	T2	55 (59,8%)	26 (48,2%)	
	T3	23 (25%)	16 (29,6%)	
	T4	3 (3,3%)	6 (11,1%)	
Focalidade	Unifocal	43 (46,7%)	27 (50%)	0,734
	Multifocal	49 (53,3%)	27 (50%)	
Estadiamento anatômico	I	4 (4,4%)	2 (3,7%)	0,343
	II	66 (71,7%)	33 (61,1%)	
	III	22 (23,9%)	19 (35,2%)	
RE	Negativo	37 (40,2%)	14 (25,9%)	0,106
	Positivo	55 (59,8%)	40 (74,1%)	
RP	Negativo	39 (42,4%)	17 (31,5%)	0,220
	Positivo	53 (57,6%)	37 (68,5%)	
HER2	Negativo	70 (76,1%)	39 (72,2%)	0,694
	Positivo	22 (23,9%)	15 (27,8%)	
Ki67	Média $\pm$ desv pad (min-máx)	49,0 $\pm$ 25,5 (7 - 95)	42,6 $\pm$ 23,8 (10 - 97)	0,140
Subtipo Molecular	TN	27 (29,3%)	10 (18,5%)	0,332
	Luminais	44 (47,8%)	31 (57,4%)	
	HER 2 positivo	21 (22,8%)	13 (24,1%)	
Radioterapia Adjuvante	Não	44 (47,8%)	21 (38,9%)	0,307
	Sim	48 (52,2%)	33 (61,1%)	

\*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas);  $p < 0,05$ . / MPCAP: mastectomia poupadora de pele e mamilo / MPP: mastectomia poupadora de pele

#### 4.2.1 RECIDIVA LOCORREGIONAL

Para estudar a recidiva locorregional entre os grupos, testou-se a hipótese nula de que os grupos MPCAP e MPP são iguais quanto à incidência de recidiva locorregional versus a hipótese alternativa de que os grupos são diferentes. Para esta análise a comparação entre os grupos e a avaliação de fatores associados à recidiva locorregional foram feitas ajustando-se modelos de Fine e Gray considerando-se o óbito como risco competitivo.

Na comparação de recidivas locorregionais entre o grupo de estudo (MPCAP) e controle (MPP) não houve diferença significativamente estatística, sendo um total de 12 recidivas no grupo de estudo em um tempo médio de seguimento de 44,7 meses e 2 no grupo controle em um tempo médio de seguimento de 40,3 meses (13% vs. 3,7%;  $p=0,102$ ; SHR: 3,5; IC95%: 0,78-15,7), TABELA 5.

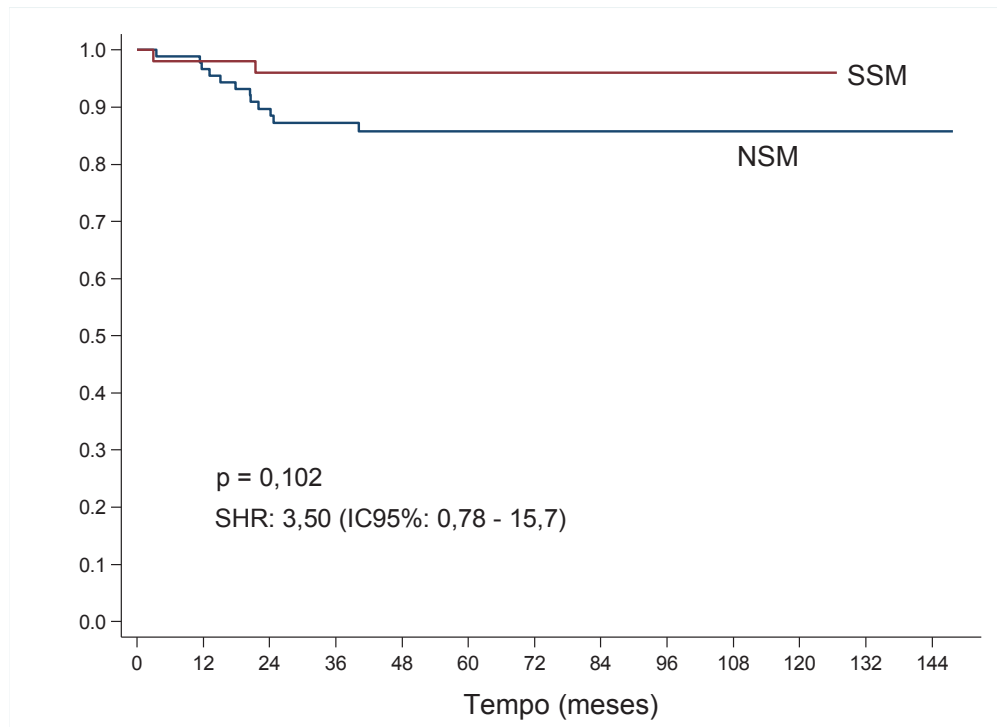
TABELA 5 - RECIDIVA LOCORREGIONAL NOS GRUPOS SUBMETIDOS À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO E MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

Grupo	N	Follow up	Recidiva locorregional				
		Tempo (meses) [mediana (min-máx)]	N (%)	Tempo (meses) [mediana (min-máx)]	p*	SHR	(IC95%)
MPCAP	92	44,7 (3,5 -147,7)	12 (13%)	19,1 (3,5 – 40,1)	0,102	3,5	0,78 - 15,7
MPP	54	40,3 (1,2 – 126,8)	2 (3,7%)	12,2 (3 – 21,5)			

\*Modelo de Fine & Gray e teste de Wald,  $p<0,05$  / MPCAP: mastectomia poupadora de pele e mamilo / MPP: mastectomia poupadora de pele / SHR: subdistribution hazard ratio / IC: intervalo de confiança

No GRÁFICO 1 podemos ver a curva de sobrevida livre de recidiva locorregional.

GRÁFICO 1 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCORREGIONAL.



#### 4.2.2 RECIDIVA A DISTÂNCIA

Para esta análise testou-se a hipótese nula de que os grupos MPCAP e MPP são iguais quanto à incidência de recidiva à distância, versus a hipótese alternativa de que os grupos são diferentes.

A comparação entre os grupos e a avaliação de fatores associados à recidiva a distância foram feitas ajustando-se modelos de Fine e Gray considerando-se o óbito como risco competitivo.

Na comparação de recidivas a distância entre o grupo de estudo (MPCAP) e controle (MPP) não houve diferença estatisticamente significativa, sendo um total de 15 recidivas no grupo de estudo em uma mediana de seguimento de 49,2 meses e 11 no grupo controle em uma mediana de seguimento de 33,9 meses (16,3% vs. 20,4%;  $p=0,223$ ; HR: 1,64; IC95%: 0,74-3,64), TABELA 6.

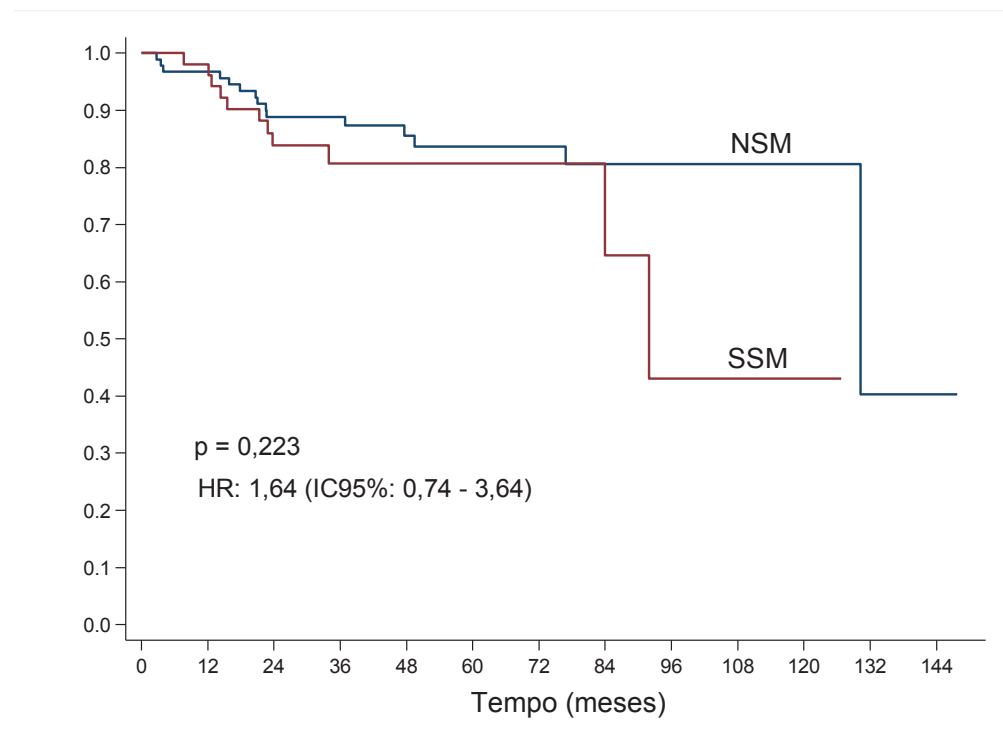
TABELA 6 - RECIDIVA A DISTÂNCIA NOS GRUPOS SUBMETIDOS À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO E MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

Grupo	n	Recidiva a distância		p*	HR	IC95%
		% de casos com recidiva a distância	Tempo até a ocorrência de recidiva a distância [mediana (min-máx)]			
MPCAP	92	15 (16,3%)	21 (2,7 – 130,2)	0,223	1,64	0,74 – 3,64
MPP	54	11 (20,4%)	21,3 (7,7 – 91,9)			

\*Modelo de Fine & Gray e teste de Wald,  $p < 0,05$  / MPCAP: mastectomia poupadora de pele e mamilo / MPP: mastectomia poupadora de pele / HR: hazard ratio / IC: intervalo de confiança

No GRÁFICO 2 podemos ver a curva de sobrevida livre de recidiva a distância.

GRÁFICO 2 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA A DISTÂNCIA



### 4.2.3 ESTUDO DE ÓBITO

Testou-se a hipótese nula de que os grupos MPCAP e MPP são iguais quanto ao tempo de sobrevida global, versus a hipótese alternativa de que os grupos são diferentes.

Na comparação de óbitos entre o grupo de estudo (MPCAP) e controle (MPP) não houve diferença significativamente estatística, sendo um total de 11 óbitos no grupo de estudo em uma mediana de 55,4 meses e 6 no grupo controle em uma mediana de 43 meses (12% vs. 11,1%;  $p=0,610$ ; HR: 1,3; IC95%: 0,48-3,55), TABELA 7.

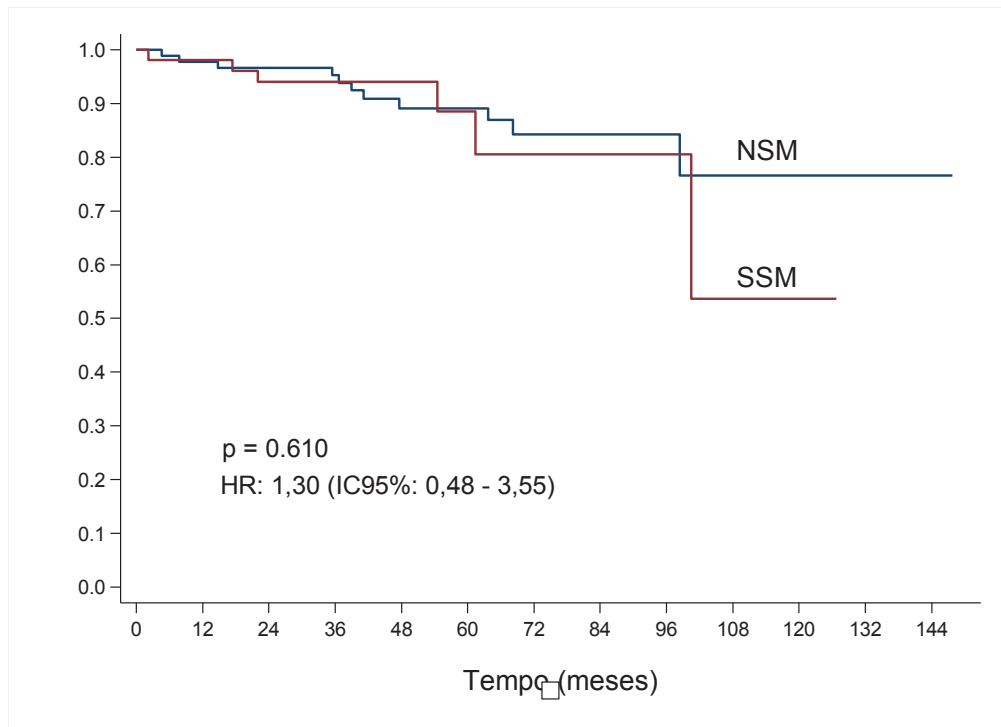
TABELA 7 - ÓBITOS NOS GRUPOS SUBMETIDOS À MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E MAMILO E MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE PÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.

Grupo	n	Óbito		p*	HR	IC95%
		% de casos com óbito	Tempo até a ocorrência do óbito [mediana (min-máx)]			
MPCAP	92	11 (12,0%)	39 (4,6 – 98,4)	0,610	1,30	0,48 – 3,55
MPP	54	6 (11,1%)	38,2 (2,2 – 100,5)			

\*Teste de Log-rank,  $p<0,05$  / MPCAP: mastectomia poupadora de pele e mamilo / MPP: mastectomia poupadora de pele / HR: hazard ratio / IC: intervalo de confiança

No GRÁFICO 3 podemos ver a curva de sobrevida global

GRÁFICO 3 - CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL



## 5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não houve diferença significativa nas taxas de recidiva locorregional quando comparados pacientes submetidas à MPCAP e MPP no cenário pós tratamento sistêmico neoadjuvante (13% vs. 3,7%;  $p=0,102$ ; SHR: 3,5; IC95%: 0,78-15,7). Essa é a resposta principal ao questionamento inicial do nosso trabalho, demonstrando, assim que não há inferioridade da MPCAP após QTN quando comparado à MPP após QTN. O aparente resquício de tecido retro areolar em pacientes submetidas à MPCAP pós QTN não pareceu influenciar na taxa de recidiva locorregional (pele, parede torácica e axila), e também não influenciou nos índices de recidiva em CAP.

Até onde sabemos, esse é o primeiro trabalho que compara diretamente o desfecho oncológico de MPCAP à MPP no cenário de pós neoadjuvância. Outros trabalhos que avaliaram o desfecho nesse caso usaram como grupo controle a MPCAP pré quimioterapia ou mastectomia total (sem reconstrução) pós quimioterapia. As taxas de recidiva no grupo de estudo variaram entre zero e 11,8%, com taxas de recidiva em CAP variando entre zero e 2,1%. (AGRESTI *et al.*, 2017; RYU *et al.*, 2017; SANTORO *et al.*, 2015; WU, Z. Y. *et al.*, 2020)

Houve um único trabalho que apresentou um aumento significativo na recidiva locorregional das MPCAP, porém o grupo controle era formado por pacientes submetidas à MPCAP *upfront* à quimioterapia adjuvante (6% MPCAP pós QTN vs. 0% MPCAP pré QTN;  $p<0,01$ ). Houveram 51 pacientes no grupo de estudo, 135 no grupo controle com 35 meses de seguimento. Porém os grupos desse estudo não eram homogêneos, apenas o tamanho de mama, idade e diabetes/tabagismo eram homogêneos. Demais fatores como estadiamento, subtipo tumoral, tipo histológico e radioterapia não eram homogêneos entre os grupos. (SANTORO *et al.*, 2015)

Outros estudos pesquisados, não apresentavam grupo controle, apenas descreviam as taxas de recidiva e tempo de seguimento. O maior desses estudo com 370 participantes apresentou taxa de recidiva locorregional de 12% com seguimento de 63 meses. (WU, Z. Y. *et al.*, 2021a).

Apesar da variação importante em taxas recidivas locorregionais em trabalhos apresentados com o mesmo público (entre zero e 13,9%), nossa taxa de recidiva locorregional permaneceu em linha com os trabalhos previamente apresentados (13%). Nosso tempo de seguimento apresenta uma média de  $53,8 \pm$

32,7 meses, maior que a os outros trabalhos que tinham grupo controle, em que o tempo médio de seguimento foi de até 46 meses (AGRESTI *et al.*, 2017). Um dos trabalhos apresentava um tempo de seguimento maior, 67 meses, porém o grupo de estudo consistia em pacientes submetidas à MPCAP e MPP, não apresentando os dados exclusivos para pacientes submetidas a MPCAP. (WU, Z. Y. *et al.*, 2020)

Um dos fatores associados à maior recidiva locorregional e/ou à distância e recidiva em CAP em pacientes submetida à MPCAP pós QTN foi o valor de Ki-67. Sendo maior no grupo de pacientes que apresentaram recidiva. O Ki-67 é um marcador de proliferação celular. É realizada com a avaliação, pelo patologista, da porcentagem de células que estão em proliferação no momento da realização do exame. Apesar de alguns trabalhos relacionarem os índices de Ki-67 elevados com maiores taxas de recidiva não há consenso sobre valores de referência para esse marcador. (HASHMI *et al.*, 2019)

O Ki-67 é um marcador de proliferação tumoral o qual apresenta uma grande variabilidade de resultados em sua avaliação, especialmente quando comparados laboratórios diferentes. Não sendo um consenso que sua avaliação deva ser usado para tomadas de decisão. (POLLEY *et al.*, 2013)

Nesse sentido entendemos que devido à essa falta de padronização e reprodutibilidade esse é um fator o qual não deve ser levado em conta, isoladamente, para alguma tomada de decisão na prática clínica.

Outra variável de interesse para avaliação de recidiva locorregional foi a distância entre a lesão e o CAP. Em nosso estudo não encontramos relação entre a distância da lesão ao CAP com a taxa de recidiva locorregional tanto na avaliação pré quanto após a quimioterapia neoadjuvante. Além dessa medida de interesse realizada pela RNM o tamanho da lesão pré e pós quimioterapia também não demonstrou diferença significativa. A RNM mostrou significância estatística, apenas quando avaliado o tamanho, para a recidiva em CAP no grupo submetido a MPCAP após a QTN (9,5mm com recidiva vs. 15mm sem recidiva;  $p=0,005$ ; SHR: 0,81; IC95%: 0,70-0,94), entretanto esse achado seria preocupante apenas caso o valor inverso, maior tamanho de lesão com maior taxa de recidiva, fosse encontrado. A RNM é uma boa ferramenta para avaliar o comprometimento do CAP, entretanto quando não há um comprometimento evidente autores sugerem que em distâncias maiores de 10mm há segurança para a realização da NSM. Vale ressaltar que a

RNM não substitui a avaliação anatomopatológica da região retro areolar na peça cirúrgica. (KOH *et al.*, 2020; MARISCOTTI *et al.*, 2018)

Nenhuma das outras variáveis apresentou relação com taxa de recidiva locorregional nas pacientes submetidas a MPCAP após QTN.

Na avaliação de sobrevida livre de doença a distância não houve diferença significativamente estatística e esse resultado pode ser esperado tendo em vista que a recidiva a distância está mais correlacionada com os fatores de agressividade tumoral como o estadiamento inicial e subtipo tumoral que necessariamente com os fatores de tratamento local. Outros estudos que avaliaram o cenário de MPCAP após QTN mostraram taxas de até 16% de recidiva à distância. Esses resultados também sugerem que a técnica de MPCAP após QTN é segura, por não haver diferença na recidiva em relação a qual técnica cirúrgica foi utilizada. (WU *et al.*, 2020)

Além dos aspectos citados não identificamos outros fatores que contraindiquem a realização da MPCAP por conta de um aumento de recidiva a distância.

Os valores próximos de taxa de sobrevida global nos dois grupos, assim como a taxa de recidiva a distância, também tem sua explicação fundamentada pelo fator de maior agressividade da doença e não apenas pelo tipo de cirurgia.

A principal limitação deste trabalho, é por tratar-se de estudo retrospectivo. Ensaio clínicos randomizados sobre a segurança oncológica da MPCAP após QTN são necessários, mas apresentam um custo mais elevado, são mais difíceis de executar, e provavelmente não serão realizados neste cenário. Na ausência de ensaios clínicos randomizados e limitados dados de acompanhamento de longo prazo, nossa análise com uma série e tempo de seguimento relativamente robustos fornece evidências acerca da segurança oncológica da MPCAP após QTN. Atualmente a medicina de precisão presa por uma individualização de conduta em que pesa não apenas a doença, mas sim o desejo e expectativas da paciente. Nesse aspecto esse tema ainda pode apresentar discordância entre as equipes assistenciais. Porém, esse trabalho apresenta subsídios para auxílio de tomada de decisão em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com indicação de mastectomia.

## 6. CONCLUSÃO

- Não identificamos relação entre a distância entre o tumor e o CAP medido pela RNM antes e após a quimioterapia neoadjuvante e a ocorrência de recidiva local e/ou à distancia, em pacientes submetidas a MPCAP.

- Não identificamos relação entre o tamanho tumoral na RNM antes e após a quimioterapia neoadjuvante e a ocorrência de recidiva local e/ou à distancia, em pacientes submetidas a MPCAP.

- Identificamos relação entre estadiamento clínico e índice de Ki67, e a probabilidade de recidiva locorregional, e recidiva a distancia em pacientes submetidas a MPCAP.

- Não identificamos diferença em sobrevida livre de doença locorregional e sobrevida livre de doença a distância em pacientes submetidas à MPCAP após quimioterapia neoadjuvante, em comparação ao grupo controle de pacientes submetidas a MPP.

- Não identificamos diferença em sobrevida global (SG) em pacientes submetidas à MPCAP após quimioterapia neoadjuvante, em comparação ao grupo controle de pacientes submetidas a MPP.

## 7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Algumas respostas ainda podem ser trazidas à luz da MPCAP pós quimioterapia neoadjuvante, como por exemplo o papel da resposta patológica completa em pacientes com tumores avançados próximos ao CAP ou comprometendo pele. Bem como pontos que ainda encontram-se em discussão como a radioterapia após mastectomia, outro fator ainda sem consenso entre as equipes assistenciais. Novas formas de terapias como terapia alvo, imunoterapia e até mesmo novas formas de radioterapia são pontos ainda passíveis de conjecturas a respeito da segurança em escolha de determinadas opções cirúrgicas.

Tendo em vista que a rápida evolução com novas abordagens no tratamento oncológico e a introdução de novas terapias se faz necessário um constante estudo e investigação afim de elucidar o papel causado pelas sinergias terapêuticas tanto no âmbito oncológico como no bem estar pra o paciente.

## 8. REFERÊNCIAS

- AGRESTI, Roberto *et al.* Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple–Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. **Clinical Breast Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 219–231, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.003>
- AMIN, Mahul B. *et al.* (org.). **AJCC Cancer Staging Manual**. 8. ed. Cham: Springer International Publishing, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
- BENEDIKTSSON, K P; PERBECK, L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, England, v. 34, n. 2, p. 143–148, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.06.010>
- BURDGE, Eric C *et al.* Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease. **Annals of surgical oncology**, United States, v. 20, n. 10, p. 3294–3302, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3174-4>
- CANCER, INSTITUTO NACIONAL DO. **Atlas On-line de Mortalidade**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 30 mar. 2021. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 20 nov. 2022.
- DE LA CRUZ, Lucy *et al.* Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Annals of surgical oncology**, United States, v. 22, n. 10, p. 3241–3249, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4739-1>
- DENT, R. *et al.* Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. **Current Oncology**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 418–425, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3747/co.21.1563>
- DE OLIVEIRA SANTOS, Marcell. **Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil**. [S. l.: s. n.], 2020. ISSN 0034-7116.v. 66 Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.927>
- DIDIER, F *et al.* Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? **Breast cancer research and treatment**, Netherlands, v. 118, n. 3, p. 623–633, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0238-4>
- DOWSETT, M. *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 103, n. 22, p. 1656–1664, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr393>

ELSTON, C W. Classification and grading of invasive breast carcinoma. **Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft fur Pathologie**, [s. l.], v. 89, p. 35–44, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035670>

FISHER, Bernard *et al.* Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 312, n. 11, p. 665–673, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198503143121101>

FREEMAN, Bromley S. **Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement**. [S. l.: s. n.], 1962. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00006534-196212000-00008>

GALIMBERTI, Viviana *et al.* Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. **Annals of surgical oncology**, United States, v. 25, n. 13, p. 3849–3857, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6759-0>

GERBER, Bernd *et al.* The Oncological Safety of Skin Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple-Areola Complex and Autologous Reconstruction: An Extended Follow-Up Study. **Annals of Surgery**, United States, v. 249, n. 3, p. 461–468, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819a044f>

GIULIANO, Armando E. *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 18, n. 13, p. 2553–2559, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.13.2553>

GRALOW, Julie R. *et al.* Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 814–819, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.3510>

HALSTED, WILLIAM STEWART. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast.\*. **Annals of Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–19, 1907. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00006534-190707000-00001>

HAMMOND, M. Elizabeth H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. **Journal of Oncology Practice**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 195–197, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JOP.777003>

HASHMI, A. A.; HASHMI, K. A.; IRFAN, M.; *et al.* Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Research Notes*, v. 12, n. 1, 2019. BioMed Central. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4653-x>. .

HEADON, Hannah Louise; KASEM, Abdul; MOKBEL, Kefah. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. **Archives of Plastic Surgery**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 328–338, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5999/aps.2016.43.4.328>

JADEJA, Priya *et al.* Expanding the Criteria for Nipple-Sparing Mastectomy in Patients With Poor Prognostic Features. **Clinical Breast Cancer**, United States, v. 18, n. 3, p. 229–233, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.08.010>

KOH, Jieun *et al.* MRI diagnostic features for predicting nipple-areolar-complex involvement in breast cancer. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 122, n. September 2019, p. 108754, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108754>

LARONGA, Christine *et al.* The Incidence of Occult Nipple-Areola Complex Involvement in Breast Cancer Patients Receiving a Skin-Sparing Mastectomy. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 609–613, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0609-z>

LI, Mingzhu *et al.* Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients and long-term survival outcomes: An analysis of the SEER database. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1–13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183448>

MARISCOTTI, G. *et al.* Preoperative MRI evaluation of lesion–nipple distance in breast cancer patients: thresholds for predicting occult nipple–areola complex involvement. **Clinical Radiology**, [s. l.], v. 73, n. 8, p. 735–743, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.03.008>

MARTA, Gustavo Nader *et al.* Postoperative Radiation Therapy after Nipple-Sparing or Skin-Sparing Mastectomy: A Survey of European, North American, and South American Practices. **Breast Journal**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 26–33, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbj.12683>

MIEOG, J Sven D *et al.* Tumour response to preoperative anthracycline-based chemotherapy in operable breast cancer: the predictive role of p53 expression. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, England, v. 42, n. 10, p. 1369–1379, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.054>

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Breast Cancer (Version 4.2021)**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2021.

PETIT, J Y *et al.* Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). **Breast cancer research and treatment**, Netherlands, v. 117, n. 2, p. 333–338, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0304-y>

PETIT, J Y *et al.* Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. **Annals of oncology : official**

**Journal of the European Society for Medical Oncology**, England, v. 23, n. 8, p. 2053–2058, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr566>

POLLEY, Mei Yin C. *et al.* An international ki67 reproducibility study. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 105, n. 24, p. 1897–1906, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt306>

RASTOGI, Priya *et al.* Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 778–785, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>

RYU, Jai Min *et al.* Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients Who Underwent Neoadjuvant Chemotherapy: Short-Term Outcomes of a Matched Case-Control Study. **Clinical breast cancer**, United States, v. 17, n. 3, p. 204–210, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.10.009>

SANTORO, Stefano *et al.* Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, Netherlands, v. 24, n. 5, p. 661–666, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.08.001>

SYMMANS, W. Fraser *et al.* Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 10, p. 1049–1060, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1010>

TOTH, B A; LAPPERT, P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. **Plastic and reconstructive surgery**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 1048–1053, 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852020>

TOTH, Bryant A.; LAPPERT, Patrick. Modified Skin Incisions for Mastectomy. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 1048–1053, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00006534-199106000-00006>

URBAN, Cicero; KURODA, Flávia. Mastectomia preservadora de pele e do complexo aréolopapilar. In: BAGNOLI, Fábio *et al.* (org.). **Mastologia: do Diagnóstico ao Tratamento**. Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2017. p. 331.

VALERO, Monica G. *et al.* Increase in Utilization of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: Indications, Complications, and Oncologic Outcomes. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 344–351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07948-x>

VAN TIENHOVEN, G. *et al.* Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG- 82TM). **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 32–38, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00301-3)

VERONESI, Umberto *et al.* Breast cancer: from “maximum tolerable” to “minimum effective” treatment. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 2, n. October, p. 1–5, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00125>

VERONESI, Umberto *et al.* Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 305, n. 1, p. 6–11, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198107023050102>

WEI, Cindy H *et al.* Psychosocial and Sexual Well-Being Following Nipple-Sparing Mastectomy and Reconstruction. **The breast journal**, United States, v. 22, n. 1, p. 10–17, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbj.12542>

WENGLER, Craig A *et al.* Determinants of short and long term outcomes in patients undergoing immediate breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy. **Journal of surgical oncology**, United States, v. 116, n. 7, p. 797–802, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jso.24741>

WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD (org.). **Breasts Tumours: Who Classification of Tumours**. 5. ed. [S. l.]: World Health Organization, 2019.

WOLFF, Antonio C. *et al.* Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>

WONG, Stephanie M.; ERDMANN-SAGER, Jessica. ASO Author Reflections: Nipple-Sparing Mastectomy Increasingly Utilized for Patients with Locally Advanced Disease Who Demonstrate Response to Neoadjuvant Chemotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 26, n. S3, p. 849–850, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07942-3>

WU, Zhen-Yu *et al.* Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. **JAMA Surgery**, [s. l.], v. 154, n. 11, p. 1030, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2959>

WU, Zhen Yu *et al.* Factors Predicting Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing/Skin-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, n. July, p. 1–8, 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675955>

WU, Zhen Yu *et al.* Long-term Oncologic Outcomes of Immediate Breast Reconstruction vs Conventional Mastectomy Alone for Breast Cancer in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. **JAMA Surgery**, [s. l.], v. 155, n. 12, p. 1142–1150, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4132>

WU, Zhen Yu *et al.* Oncologic Outcomes of Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer.

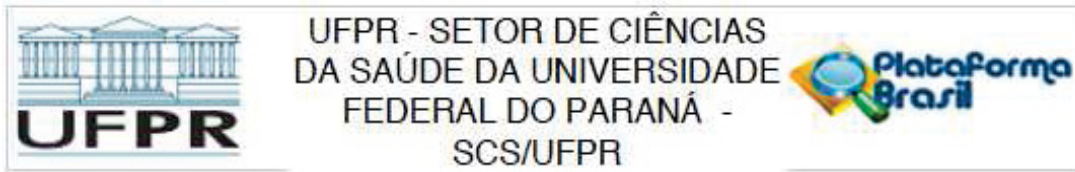
**Annals of Surgery**, [s. l.], v. 274, n. 6, p. E1196–E1201, 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003798>

YUEH, Janet H. *et al.* Nipple-sparing mastectomy: Evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. **Annals of Plastic Surgery**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 586–590, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31819fb1ac>

ZHENG, Yajuan *et al.* Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. **La Radiologia medica**, Italy, v. 122, n. 3, p. 171–178, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0702-x>

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -  
SCS/UFPR

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Segurança oncológica da mastectomia com preservação de aréola e mamilo, após a quimioterapia neoadjuvante

**Pesquisador:** IRIS RABINOVICH

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 28998719.0.0000.0102

**Instituição Proponente:** Departamento de Tocoginecologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.986.023

##### Apresentação do Projeto:

Projeto Intitulado "Segurança oncológica da mastectomia com preservação de aréola e mamilo, após a quimioterapia neoadjuvante", oriundo do Departamento de Tocoginecologia da UFPR, sob a responsabilidade da Prfa. Dra. Iris Rabinovich e com a colaboração do acadêmico Leonardo Paese Nissen. O estudo será realizado na Oncoclínica- Centro de Doenças da Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças, no período de Dezembro de 2019 a Novembro de 2020.

##### Objetivo da Pesquisa:

###### Objetivo Geral

Estudar o desfecho oncológico da mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar após o tratamento quimioterápico neoadjuvante para câncer de mama.

###### Objetivos Específicos

- Estabelecer curva de sobrevida livre de doença em pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar após quimioterapia neoadjuvante;
- Estabelecer curva de sobrevida global em pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar após quimioterapia neoadjuvante;
- Correlacionar a distância entre o tumor e o complexo aréolo-papilar medida antes e após a

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

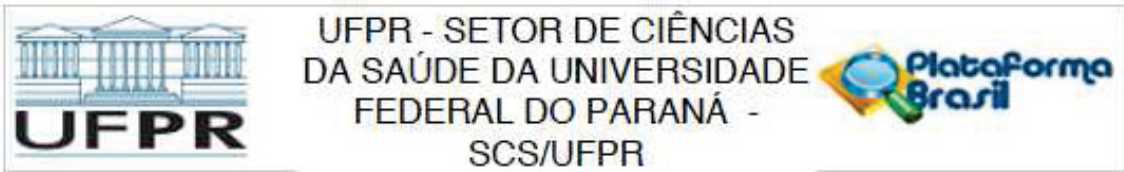
**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-240

**UF:** PR **Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-7259

**E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.986.023

quimioterapia neoadjuvante e a probabilidade de recorrência local e/ou a distância;

- Correlacionar outras variáveis como status menopausal, tipo histológico, multicentricidade/multifocalidade, tamanho tumoral, comprometimento de linfonodo, grau histológico, expressão de receptores de estrogênio e progesterona, índice de Ki67, expressão de HER2, resposta tumoral à quimioterapia (RCB – Residual Cancer Burdeen), e realização de radioterapia adjuvante, à recidiva local em complexo aréolo-papilar, recidiva local sem comprometimento de complexo aréolo-papilar, e/ou recidiva a distância em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante por câncer de mama;

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Benefícios:** "A mastectomia com preservação de pele e complexo aréolo-papilar, é uma cirurgia que permite à paciente ter um resultado estético melhor, melhorando a sua imagem corporal, e auto-estima, o que traz um ganho importante na sua qualidade de vida. Estabelecer a segurança desse tipo de cirurgia, é muito importante para o grupo de pacientes que tem diagnóstico de câncer de mama e foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante".

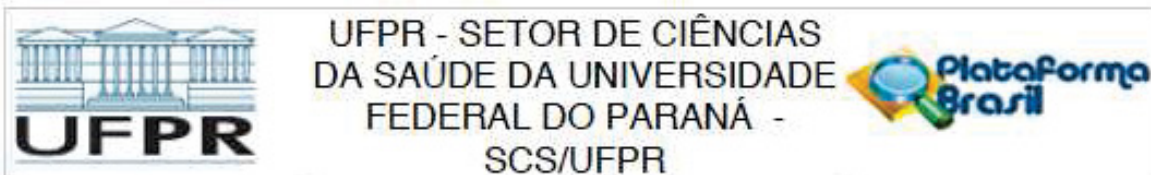
**Riscos:** "Por tratar-se de estudo retrospectivo, baseado em análise de prontuários, não há riscos diretos para as pacientes que serão objeto deste estudo. O único risco seria a quebra de confidencialidade, na coleta dos dados. Os pesquisadores se comprometem a manter a confidencialidade dos dados". A possibilidade da ocorrência, segundo os autores, é nula pois os dados serão coletados de forma confidencial, identificando os casos por números, de forma sigilosa.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os autores informam como hipótese: "A mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar pode ser realizada após a quimioterapia neoadjuvante, por tratar-se de uma cirurgia segura, em relação aos índices de sobrevida livre de doença e sobrevida global".

"Neste estudo serão analisados os casos de pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e mamilo após quimioterapia neoadjuvante que foram submetidas a cirurgia na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças, no período de 01 de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2019. As informações serão coletadas do banco de dados do Serviço que contem as informações referentes ao diagnóstico, laudos anatomopatológicos, laudos de exames de imagem e de imunohistoquímica das pacientes. Os dados referentes a recidiva e óbito serão coletados dos prontuários. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes será garantida pelo

<b>Endereço:</b> Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	<b>CEP:</b> 80.060-240
<b>Bairro:</b> Alto da Glória	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> CURITIBA
<b>Telefone:</b> (41)3360-7259	<b>E-mail:</b> cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 3.986.023

pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: as pacientes serão identificadas apenas através de iniciais e números de registro que servirão apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos estão adequados

**Recomendações:**

Recomenda-se mais cuidado com a redação e concordância gramatical : Eu, Iris Rabinovich Professor (ou Professora?) solicitamos ( ou solicito??).

Ressalta-se que a responsabilidade pela guarda das informações (Propriedade das Informações) recai sobre a Pesquisadora Principal (Os pesquisadores ( Iris Rabinovich, e Leonardo Paese Nissen) serão responsáveis pela posse das informações obtidas na pesquisa durante toda a sua execução, considerando desde a coleta de dados até os resultados).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências atendidas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: [www.cometica.ufpr.br](http://www.cometica.ufpr.br) (obrigatório envio)

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1479179.pdf	09/04/2020 09:08:10		Aceito
Outros	CARTA_SIMPLES_CORRECOES_E_RESPOSTAS.docx	09/04/2020 09:07:49	LEONARDO PAESE NISSEN	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto_de_pesquisa_completo_cep.	07/04/2020	LEONARDO PAESE	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -  
SCS/UFPR



Continuação do Parecer: 3.986.023

/ Brochura Investigador	docx	10:35:44	NISSSEN	Aceito
Outros	SOLICITACAO_DE_ACESSO_AOS_DADOS_DE_ARQUIVO_CORRIGIDO.pdf	07/04/2020 10:28:45	LEONARDO PAESE NISSSEN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_completo_cep_CORRIGIDO.docx	07/04/2020 10:25:38	LEONARDO PAESE NISSSEN	Aceito
Outros	ATA_DE_APROVACAO_DO_ESTUDO_NO_DEPARTAMENTO_DE_TOCOGIN ECOLOGIA.pdf	11/02/2020 00:06:40	IRIS RABINOVICH	Aceito
Outros	SOLICITACAO_DE_ACESSO_AOS_DADOS_DE_ARQUIVO_DE_PRONTUARIOS_DE_PACIENTES.pdf	11/02/2020 00:01:36	IRIS RABINOVICH	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_PARA_MANIPULACAO_DE_DADOS.pdf	04/12/2019 07:42:47	IRIS RABINOVICH	Aceito
Outros	CONCORDANCIA_DE_COPARTICIPACAO.jpg	04/12/2019 07:37:03	IRIS RABINOVICH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_COMPROMISSO_DOS_PESQUISADORES.pdf	04/12/2019 07:34:13	IRIS RABINOVICH	Aceito
Outros	ANALISE_DE_MERITO.jpg	04/12/2019 07:28:04	IRIS RABINOVICH	Aceito
Outros	CHECK_LIST.pdf	04/12/2019 07:22:22	IRIS RABINOVICH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_DO_ARQUIVO.pdf	28/11/2019 03:21:32	IRIS RABINOVICH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	28/11/2019 03:12:53	IRIS RABINOVICH	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DO_TERMO_DE_CONSENTIMENTO.pdf	28/11/2019 02:44:26	IRIS RABINOVICH	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_COMITE_DE_ETICA.pdf	28/11/2019 02:41:45	IRIS RABINOVICH	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3380-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -  
SCS/UFPR



Continuação do Parecer: 3.965.023

CURITIBA, 23 de Abril de 2020

---

**Assinado por:**  
**IDA CRISTINA GUBERT**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar  
Bairro: Alto da Glória  
UF: PR                      Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)

## 9.2 ANEXO 2 – ARTIGO DE REVISÃO

### **Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review.**

#### **Abstract**

**Background:** The use of nipple-sparing mastectomy (NSM) in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NACT) is increasing, despite few studies on the subject. The aim of this systematic review was to determine the safety of NSM after neoadjuvant chemotherapy.

**Methods:** A literature search of all original studies including randomized controlled trials, cohort studies and case-control studies comparing women undergoing NSM after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer was undertaken. Outcomes were locoregional recurrence (LRR), nipple recurrence and distant recurrence (DR). Data analysis was undertaken to explore the safety of NSM after NACT.

**Results:** A total of 437 articles were identified. Four articles were included with 1466 patients. Local recurrence in the NSM after NACT group ranged from zero to 9.8%. Nipple-areolar complex (NAC) recurrence ranged from zero to 2.1%. The distant recurrence rate ranged from 6.5% to 16%.

**Conclusion:** This review provides information for decision making in performing NSM after NACT. Despite the low rates of local recurrence and in NAC patients should be counseled about limited oncological information.

**Keywords:** Nipple-Sparing Mastectomy, Neoadjuvant Chemotherapy, Oncological Safety, Locally Advanced Breast Cancer.

## 1 Introduction

Breast cancer is the most common cancer in the world. According to Global Cancer Observatory there are an estimated 2.26m new cases in 2020 and 684 .996 deaths.<sup>1</sup>

Breast cancer care is constantly changing. Surgery is the mainstay treatment and has been improving in aesthetic outcomes even in advanced diseases without compromising oncological safety. Breast-conserving surgery is standard of care nowadays, however, mastectomy is still necessary in some cases.

Radical mastectomies have been increasingly replaced by less aggressive procedures, which allow better immediate breast reconstruction outcomes. Skin-Sparing Mastectomy (SSM) was first described by Toth and Lappert and consists in removing the breast glandular tissue and the Nipple Areolar Complex (NAC), preserving the skin.<sup>2</sup> Nipple-Sparing Mastectomy (NSM) preserves the skin envelope and the NAC improving furthermore the aesthetic results and the patients quality of life.<sup>3</sup>

NSM has been increasingly used, and its safety is well established in the treatment of early stage breast cancer, as well as in risk reducing surgeries due to germline mutations. However, there are few studies that evaluated the oncological safety of this technique in higher risk patients, that usually undergo neoadjuvant chemotherapy.<sup>4</sup> Neoadjuvant chemotherapy is currently a major pillar of breast cancer treatment, especially in the more aggressive molecular subtypes, as triple negative and HER2 positive disease, as well as in the locally advanced disease. Considering that in both situations, there is a higher risk of local recurrence, and since NSM is a relatively recent technique used to treat breast cancer there are some concerns especially with regard to the remaining retroareolar tissue and the possibility of a relapse in the NAC.

The aim of this study was to perform a systematic review of the oncological safety of NSM for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and compare it with other mastectomy techniques.

## 2 Methods

This review is reported in line with the standards of the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>5</sup> A proposal protocol was registered in the International Perspective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under number CRD42021276778, available at [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021276778](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021276778).

### 2.1 Studies and Participants

There were included studies with evidence levels 1-3 according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicines (RCTs, cohort and case-control).<sup>6</sup> Single-group cohorts were not included in the analysis, but outcomes were collected and presented separately. Case reports, case series, expert opinion, or conference abstracts were excluded.

Women undergoing NSM after NACT for invasive breast carcinoma were included. Studies that did not determine the relapse rate exclusively for NSM after NACT group were excluded, as well as studies that performed neoadjuvant hormone therapy.

## **2.2 Interventions and Comparators**

The intervention of interest was NSM, the comparator was SSM or total mastectomy. NSM consists of removal of glandular tissue with preservation of the skin envelope and the NAC. SSM consists of removal of glandular tissue and the NAC, with preservation of the skin envelope. Total mastectomy consists of removal of glandular tissue, NAC and skin without immediate breast reconstruction.

## **2.3 Outcome measures**

The primary outcome was local recurrence rate during the follow-up interval, including NAC recurrence. Secondary outcomes were distant recurrence rate during the follow-up interval.

## **2.4 Search methods**

The following electronic databases were searched from inception until September 2022: MEDLINE, via PubMed; Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials); Scientific Electronic Library Online (SciELO); Embase and Scopus.

The search was conducted by one of the authors (LN), using appropriate keywords in English and Boolean logical operations. The search strategy for MEDLINE is shown in Table S1 (supplementary information). Searches were translated to the appropriate syntax of other databases. There was no language limitation for the search.

The studies selected were imported to Rayyan®.<sup>7</sup> Duplicated articles were excluded. Selected articles were included via two steps. In the first step two authors (LN and IS) screened all titles and abstracts, and the articles with discrepancies were resolved by consensus or proceed to the next stage. In the second step the articles were downloaded and full text was read, after the second step all the discrepancies remained were analyzed by a senior author (IR).

## **2.5 Data extraction, collection and management**

Two researchers (LN and IS) were responsible for extract data from selected studies and insert in an Excel® 2011 database. Discrepancies were discussed with a senior author (IR).

## **2.6 Assessment of risk of bias**

The ROBINS-I (risk of bias tool to assess non-randomized studies of interventions) tool was used for assessing risk of bias and quality of each eligible study, table 1.<sup>8</sup>

# **3 Results**

A total of 437 studies were identified across all search platforms and after removing the duplicate articles, 301 remained. Four articles were included for analysis outcomes after applying the eligibility criteria (Fig 1).

The four articles were level 3 evidence, and included 1466 patients, of which 466 were in study groups, however, only 312 were classified as of interest for this study. One hundred and fifty-four patients were included in study groups even though they did not undergo NSM mastectomy, and were excluded from the analysis. A total of 1055 participants underwent to SSM, NSM upfront or conventional mastectomy as a control group. Follow-up time ranged from 35 to 68 months. Table 2 shows the summary of included studies.

Table 3 shows oncological outcomes. Local recurrence in the NSM after NACT group ranged from zero to 9.8%. NAC recurrence ranged from zero to 2.1%. The distant recurrence rate ranged from 6.5% to 16% in the study group and from 7 to 28.2% in the control group.

Four single cohort articles had data collected separately, for simple description (Table 4). In these studies, maximum local recurrence was 12%. NAC recurrence ranged from zero to 1.9%.

#### 4 Discussion

We found less than expected studies about NSM after NACT and we did not identify other reviews on the topic. Only four studies clearly highlighted oncologic outcomes and compared with other techniques. Due to the lack of pattern among the control groups, it was not possible to perform a meta-analysis.

Exclusively in participants undergoing NSM after NACT locoregional recurrence ranged from zero to 11.8% and recurrence in NAC from zero to 2.1% in the analyzed studies. The total of participants were 312, ranging between 13 and 187 across studies. Follow-up time varied from 35 to 68 months. The distant recurrence rate ranged from 6.5% to 16%.

Maximum local recurrence in controls groups was 10.6%, but the control group did not present a homogeneous intervention between the studies, not allowing a meta analysis. Total participants were 1055 ranging from 85 to 512 participants. The distant recurrence rate varied from 7% to 28.2% in controls groups.

In the single cohort studies the follow up time varied from 63 to 94 months. A total of 849 participants undergone NSM after NACT in these studies. The local recurrence rate ranged from 5% to 12%, with a recurrence rate in NAC between zero and 1.9%. The distant recurrence ranged from 12.8% to 18.3%. Single cohort studies were not included in the analysis, however, due to the few studies carried out on the topic, we describe the findings separately in order to make this review more comprehensive.

Ryu et al.<sup>9</sup> and Wu et al.<sup>10</sup> included NSM and SSM in the study group for analysis, but presented relapse rate data separately for the post-NACT NSM group. However, Santoro et al.<sup>3</sup> presented a difference in locoregional recurrence rate when comparing NSM after NACT and SSM after NACT (6% vs. 0%;  $p < 0.01$ ) and did not present difference in the rate of systemic recurrence (12% vs. 7%;  $p = 0.3$ ) and death (4% vs. 2%;  $p = 0.1$ ).

Agresti et al.<sup>11</sup> performed propensity score matching to obtain balanced subgroups on a large number of observed covariates. Three subgroups were created to evaluate local disease free survival (LDFS):

- Match 1 included NSM post-NACT in study group and Total Mastectomy post-NACT (TM post-NACT), to evaluate locoregional recurrence. The 4-year LDFS of NSM post-NACT and TM post-NACT cohorts was 0.89 (95%CI=0.77-0.95) and 0.93 (95%CI=0.83-0.97), respectively (HR=1.31, 95%CAI=0.40-4.35), the difference was not significantly (p=0.655).
- Match 2 included NSM post-NACT in study group and NSM (with no NACT) to evaluate the role of tumor size before NACT on locoregional recurrence (tumor size before NACT as balancing covariate). The hazards of local relapse were comparable between the two matched groups (HR=1.23, 95%CI=0.37– 4.04;p=0.739).
- Match 3 included NSM post-NACT in study group and NSM (with no NACT), to evaluate the role of tumor size after NACT on locoregional recurrence (tumor size after NACT as balancing covariate). Pathological tumor size after NACT was taken as the basis of the comparison local relapse, a significant difference was found: the 4-year LDFS was 0.89 (95%CI=0.77–0.95) in the NSM post-NACT group and 0.98 (95%CI=0.94–0.99) in the NSM group (HR=3.60,95%CI=1.10–11.80;p=0.035).

In conclusion Agresti et al. suggests that patients that underwent chemotherapy the risk of local relapses after NSM is significantly associated with the stage of breast cancer at the time of diagnosis before chemotherapy. It is not associated with the type of surgical procedure.

LRR showed a significant difference in the study by Santoro et al.<sup>3</sup> However, the study group is composed of patients with more advanced clinical stages (Stage II and III corresponds to 96% in the study group and only 50% in the control group – SSM after NACT). Agresti et al.<sup>11</sup> paired groups with propensity score matching and in Match 1, which compared post-NACT NSM and post-NACT TM, showed no significant difference. Finally, in the NSM group (with no NACT in match 3), the rate of local recurrence was significantly higher in patients with T2-T3 than with T1 (0.8% and 6.3%, respectively; p=0.050). This data is in line with McBain et al.<sup>12</sup> that have already shown a higher rate of local recurrence in more advanced tumors, as well as in younger patients, depending on the incision margins.

The only study that showed a significant difference in local recurrence was Santoro et al.<sup>3</sup> However, the characteristics of the participants in the study and control groups were very different, with a higher clinical stage, a higher incidence of lymph node positivity and a higher incidence of HER2 positive or triple negative breast cancer in the study group. The other studies did not perform statistics specifying only the NSM technique after NACT. However, in general, the rates of local recurrence were low (zero to 11.8%). The rates of recurrence in NAC were low too, not exceeding 2.1% in any of the studies evaluated.

A systematic review and meta-analysis by Sun et al.<sup>13</sup> compared local and locoregional recurrence in the post-NACT setting between mastectomy and breast-conserving surgery (BCS). The patients with good response to NACT showed no significant difference in LR and suggesting no difference in RR (OR=0.83,95%;CI=0.60–1.15;p=0.26 and OR=0.56;95%CI: 0.33–0.93;p=0.03). The mean follow-up time ranged from 30 to 91 months. LR and RR had overall rates of

7.37% and 5.89% in mastectomies and 6.4% and 3.05% in BCS. Despite not specifying the type of mastectomy, the numbers are consistent with the data from our review.

Data that impact relapse rates such as radiotherapy rate, response to chemotherapy and tumor subtypes need to be better evaluated. This would allow individualization and improvement in decision-making regarding the patient's treatment.

This review provides information for decision making in performing NSM after NACT. As far as we know this is the first review on this topic. Both tumor size and initial staging seem to be associated with higher rates of local recurrence in the NACT setting, however, neither local or systemic recurrence does not seem to be related to the surgical technique. NSM after NACT is an acceptable surgery in this setting despite limited data. Patients should be counseled about limited oncological information

Table 1. Methodological bias of included studies using ROBINS-I.

Author	1	2	3	4	5	6	7	Overall
Santoro et al. <sup>3</sup>	Serious	Serious	Serious	Moderated	Low	Moderate	Moderate	Serious
Ryu et al. <sup>9</sup>	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Serious	Moderate	Serious
Agresti et al. <sup>11</sup>	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Wu et al. <sup>10</sup>	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate

Domains - 1: Bias due to confounding - 2: Bias due to selection of participants - 3: Bias in classification of interventions - 4: Bias due to deviations from intended interventions - 5: Bias due to missing data - 6: Bias in measurement of outcomes - 7: Bias in the result of reported result.

Table 2. summary of included studies.

Author	Year	Country	Study type and period	Study Group (n)	Control Group (n)	Control Intervention	Propensity Score Matching
Santoro et al. <sup>3</sup>	2015	Italy	Retrospective Jan/15-Jan/17	51	135	NSM upfront	-
Ryu et al. <sup>9</sup>	2017	Korea	Retrospective Jan/08-Jun/15	13/18*	85	TM after NACT	-
Agresti et al. <sup>11</sup>	2017	Italy	Prospective cohort Jan/09-May/13	61	361/151	NSM upfront/ TM after NACT	1:1 SG x TM after NACT 1:1** SG x NSM upfront

## **Oncological safety of nipple-sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review.**

### **Abstract**

**Background:** The use of nipple-sparing mastectomy (NSM) in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NACT) is increasing, despite few studies on the subject. The aim of this systematic review was to determine the safety of NSM after neoadjuvant chemotherapy.

**Methods:** A literature search of all original studies including randomized controlled trials, cohort studies and case-control studies comparing women undergoing NSM after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer was undertaken. Outcomes were locoregional recurrence (LRR), nipple recurrence and distant recurrence (DR). Data analysis was undertaken to explore the safety of NSM after NACT.

**Results:** A total of 437 articles were identified. Four articles were included with 1466 patients. Local recurrence in the NSM after NACT group ranged from zero to 9.8%. Nipple-areolar complex (NAC) recurrence ranged from zero to 2.1%. The distant recurrence rate ranged from 6.5% to 16%.

**Conclusion:** This review provides information for decision making in performing NSM after NACT. Despite the low rates of local recurrence and in NAC patients should be counseled about limited oncological information.

**Keywords:** Nipple-Sparing Mastectomy, Neoadjuvant Chemotherapy, Oncological Safety, Locally Advanced Breast Cancer.

Table S1: Search strategy for MEDLINE.

#1	Search: (breast neoplasm [MeSH Terms]) AND (Surgery[MeSH Subheading])
#2	Search: mastectomy [MeSH Terms]
#3	Search: (breast*[Title/Abstract]) AND ((surg*[Title/Abstract]) OR (reconstruct*[Title/Abstract]))
#4	Search: mastectom*[Title/Abstract]
#5	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	Search: ((nipple*[Title/Abstract]) OR (areola*[Title/Abstract]) OR (nac*[Title/Abstract])) AND ((spare*[Title/Abstract]) OR (sparing*[Title/Abstract]) OR (preserv*[Title/Abstract]) OR (reposition*[Title/Abstract]))
#7	Search: #5 AND #6
#8	Search: (nipples[MeSH Terms]) AND (organ sparing treatment [MeSH Terms])
#9	Search: #7 OR #8
#10	Search: neoadjuvante therapy[MeSH Terms]
#11	Search: (neoadjuvant[Title/Abstract] AND ((chemotherapy[Title/Abstract]) OR (chemotherapy*[Title/Abstract]) OR (treat*[Title/Abstract]) OR (therapy*[Title/Abstract]))
#12	Search: #10 OR #11
#13	Search: #9 AND #12

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

## 5 Bibliography

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(6):1048-1053. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852020>.
3. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast.* 2015;24(5):661-666. doi:10.1016/j.breast.2015.08.001
4. Wong SM, Erdmann-Sager J. ASO Author Reflections: Nipple-Sparing Mastectomy Increasingly Utilized for Patients with Locally Advanced Disease Who Demonstrate Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(S3):849-850. doi:10.1245/s10434-019-07942-3
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
6. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. 2011;66(July):37-39. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>.
7. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
8. Sterne JACC, Hernán MA, Reeves BC, et al. Cochrane; ROBINS-I\_detailed\_guidance. *BMJ.* 2016;366(October):1-53.
9. Ryu JM, Park S, Paik H-J, et al. Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients Who Underwent Neoadjuvant Chemotherapy: Short-Term Outcomes of a Matched Case-Control Study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(3):204-210. doi:10.1016/j.clbc.2016.10.009
10. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, et al. Long-term Oncologic Outcomes of Immediate Breast Reconstruction vs Conventional Mastectomy Alone for Breast Cancer in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1142-1150. doi:10.1001/jamasurg.2020.4132
11. Agresti R, Sandri M, Gennaro M, et al. Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple–Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(3):219-231. doi:10.1016/j.clbc.2016.12.003
12. McBain CA, Young EA, Swindell R, Magee B, Stewart AL. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: Incidence and outcome. *Clin Oncol.* 2003;15(1):25-31. doi:10.1053/clon.2002.0165
13. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8367.
14. Narui K, Ishikawa T, Satake T, et al. Outcomes of immediate perforator flap reconstruction after skin-sparing mastectomy following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):94-99. doi:10.1016/j.ejso.2014.09.001

15. Jadeja P, Ha R, Rohde C, et al. Expanding the Criteria for Nipple-Sparing Mastectomy in Patients With Poor Prognostic Features. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(3):229-233. doi:10.1016/j.clbc.2017.08.010
16. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):3849-3857. doi:10.1245/s10434-018-6759-0
17. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, et al. Oncologic Outcomes of Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg*. 2021;274(6):E1196-E1201. doi:10.1097/SLA.0000000000003798
18. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, et al. Factors Predicting Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy and Nipple-Sparing/Skin-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction. *Front Oncol*. 2021;11(July):1-8. doi:10.3389/fonc.2021.675955

## 9.3 ANEXO 3 – ARTIGO DE ANÁLISE DESCRITIVA

### Oncological outcomes of Nipple Sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy.

#### Introduction

Breast cancer is the most common cancer in the world. According to Global Cancer Observatory there are an estimated 2.26m new cases in 2020 and 684.996 deaths (1). Breast cancer care is constantly changing. Surgery is the mainstay treatment and has been improving in aesthetic outcomes even in advanced diseases without compromising oncological safety. Breast-conserving surgery is standard of care nowadays, however, mastectomy is still necessary in some cases.

Radical mastectomies have been increasingly replaced by less aggressive procedures, which allow better immediate breast reconstruction outcomes. Skin-Sparing Mastectomy (SSM) was first described by Toth and Lappert and consists in removing the breast glandular tissue and the Nipple Areolar Complex (NAC), preserving the skin (2). Nipple-Sparing Mastectomy (NSM) preserves the skin envelope and the NAC improving furthermore the aesthetic results and the patients quality of life (3).

NSM has been increasingly used, and its safety is well established in the treatment of early-stage breast cancer, as well as in risk reducing surgeries due to germline mutations. However, there are few studies that evaluated the oncological safety of this technique in higher risk patients, that usually undergo neoadjuvant chemotherapy (4). Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is currently a major pillar of breast cancer treatment, especially in the more aggressive molecular subtypes, as triple negative and HER2 positive disease, as well as in the locally advanced disease. Considering that in both situations, there is a higher risk of local recurrence, and since NSM is a relatively recent technique used to treat breast cancer there are some concerns especially with regard to the remaining retroareolar tissue and the possibility of a relapse in the NAC.

The aim of this study was to evaluate oncological outcomes of patients undergoing nipple-areola complex-preserving mastectomy, after neoadjuvant chemotherapy, from a private institution in Brazil.

#### Methods

After approval by the institution's committee a retrospective search was made at Hospital Nossa Senhora das Graças- Breast Unit database of patients who underwent mastectomy after NACT from January 2011 to December 2019. Metastatic disease, recurrent breast cancer and mastectomies that were not NSM were excluded. Demographic and oncological data were collected directly from the medical records of each patient.

The primary end-points of the study were locoregional and systemic recurrences, the follow-up time was measured from the day of surgery until the date of the last consultation, or death. Tumor size was considered the largest tumor measurement by MRI, ultrasound or mammography before the chemotherapy

treatment. The distance considered between tumor and NAC was measured by MRI, before and after chemotherapy. Axillary evaluation was made by ultrasound and fine needle aspiration, when necessary. Neoadjuvant chemotherapy was made according physician's choice. The response to chemotherapy was measured according to Residual Cancer Burden calculator of MD Anderson Cancer Center (5).

#### *Statistical analysis*

The results obtained in the study were described by means, standard deviations, medians, minimum and maximum values (quantitative variables) or by frequencies and percentages (categorical variables). The condition of normality of continuous quantitative variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. To assess the factors associated with the incidence of recurrence, Fine and Gray models were adjusted, considering death as a competing risk. The estimated measure of association was the sub distribution hazard ratio (SHR) for which a 95% confidence interval was presented. For the survival analysis, Cox regression models were adjusted. The estimated measure of association was the hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals. After adjusting the models, the significance of each variable was analyzed using the Wald test. Values of  $p < 0.05$  indicated statistical significance. Data were analyzed using the Stata/SE v.14.1 computer program. StataCorpLP, USA.

## **Results**

### *Demographic data and tumor characteristics*

This study included data from 134 women who had undergone Nipple Sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy, between January 2011 and December 2019, with a median follow-up of 41,1 months. The mean age of patients was 42 years and 79% were premenopausal women. Table 1 shows the complete baseline characteristics of the patients.

Most of the patients included (84.3%) had ductal carcinomas, 35,3% had histological grade III tumors, and half of the patients had multifocal tumors in the breast. In addition, 60% of the tumors were positive for Estrogen Receptor expression. The molecular subtype according to immunohistochemical criteria (st gallen 2013), approximately 38,8% were classified as Luminal B and 29,9% as Triple Negative tumors (6).

In our sample, most of the patients (59%) had T2 tumors; just over half (53,7%) had no axillary involvement at initial clinical evaluation, and 50,7% of the patients were classified as Prognostic Clinical Stage II. Moreover, the median pre-neoadjuvant measurement of the tumor, by breast MRI, was 28mm and the median distance from the tumor to the NAC was 31mm. In the post neo-adjuvant setting, the median measurement of the tumor was 14mm and the median tumor to the NAC distance was 40,5mm. 43,6% of patients achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy; and 37.3% of the patients underwent adjuvant radiotherapy.

**TABLE 1 – Baseline characteristics of patients included in the analysis.**

Variable	Classification	NSM
Age (years)	(mean $\pm$ SD; min-max)	42,3 $\pm$ 10,1 (23 - 68)
RCB	0	58 (43,6%)
	1	11 (8,3%)
	2	50 (37,6%)
	3	14 (10,5%)
Menopausal status	Pre	107 (79,9%)
	Pos	27 (20,1%)
Histological type	Ductal	113 (84,3%)
	Lobular	9 (6,7%)
	Mixed Ductal lobular	5 (3,7%)
	Other type	7 (5%)
Histological grade	1	10 (7,5%)
	2	76 (57,1%)
	3	47 (35,3%)
Tumor Size	T1	26 (19,4%)
	T2	79 (59%)
	T3	26 (19,4%)
	T4	3 (2,2%)
LN clinical	N0	72 (53,7%)
	N1	53 (39,6%)
	N2	5 (3,7%)
	N3	4 (3%)
Clinical staging*	I	42 (31,3%)
	II	68 (50,7%)
	III	24 (17,9%)
ER	Negative	53 (39,6%)
	Positive	81 (60,4%)
PR	Negative	56 (41,8%)
	Positive	78 (58,2%)
HER2	Negative	104 (77,6%)
	Positive	30 (22,4%)
Ki67	(mean $\pm$ SD; min-max)	48 $\pm$ 25,6 (5 – 99)
Molecular subtype**	Luminal B	52 (38,8%)
	TNBC	40 (29,9%)
	Luminal B - HER2 Positive	17 (12,7%)
	Luminal A	13 (9,7%)
	HER 2	12 (9%)
Adjuvant radiotherapy	Yes	50 (37,3%)

	No	84 (62,7%)
Multifocality/Multicentricity	Unifocal	67 (50%)
	Multifocal/multicentric	67 (50%)
Size (mm) RNM Pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max) AIQ]	28 (6 - 94) AIQ=21
Size (mm) RNM post Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max) AIQ]	14 (5 - 70) AIQ=13
Distance to NAC (mm) RNM pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max) AIQ]	31 (0 - 95) AIQ=26
Distance to NAC (mm) RNM post-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max) AIQ]	40,5 (0 - 101) AIQ=26

\* AJCC Cancer Staging. 8. ed. / \*\*st. Gallen, 2013.

#### *Outcomes and prognostic factors*

During the time interval studied, there were 13 (9,7%) locoregional recurrences, whose median occurrence was 17,8 months, and 16 (11,9%) distant recurrences, with a median of 20,9 months. Also, 12 deaths were reported among the entire studied population, with a median of 37,8 months for its occurrence. Some factors were evaluated in an attempt to raise hypotheses of their association with the incidence of recurrences (Table 2). There were 5 (3.7%) recurrences in NAC, with a median time of 24.2 months.

Regarding menopausal status, there was no statistically significant difference for the incidence of relapse; 17,8% of premenopausal women presented recurrence versus 14,8% of postmenopausal women (HR 0.92 [CI 95% 0.31-2.74]; p = 0.882). There was no statistical significance when comparing grade 2 tumors and 3 with grade 1 tumors (HR 1.95 [CI 95% 0.3-13] and HR 2.76 [CI 95% 0.41-18.4], respectively. Multifocality and adjuvant radiotherapy also had no influence on the incidence of relapse.

The evaluation of Clinical Prognostic Staging could be considered as a prognostic factor for recurrence in the population evaluated in this study. There were two (4,8%) relapses in patients classified as stage I, 13 (19,1%) in stage II and 8 (33,3%) in stage III, with HR 6,82 (95% CI 1.44 -32.3), p = 0.016 for stage III patients compared to stage I patients. The Ki67 value, as a continuous numerical variable, also had impact on the incidence of relapse in this sample. The mean Ki67 value in patients who did not relapse was 45,3 (SD ± 25.2), while the mean value in those who relapsed was 61,2 (SD ± 23.7), HR 1.02 (CI 95% 1.01-1.04), p = 0.004. The same effect was identified in references of nipple with higher recurrence in patients with higher Ki67 (HR 1.04 [CI 95% 1.01-1.08]; p = 0.018).

The distance from the tumor to the nipple-areola complex, evaluated as a continuous numerical variable, also had no prognostic impact on recurrence in our sample. Considering the measurement after neoadjuvant chemotherapy, the median distance from the tumor to the NAC was 40mm in the population without recurrence and 47mm in those with recurrence (HR 1.02 [CI 95% 0.99-1.05]; p = 0.22). Likewise, there was no difference when analyzing the measurement of the distance from the tumor to the NAC in the pre-neoadjuvant chemotherapy assessment, as well as in the evaluation of other variables related to tumor measurement described in table 2.

**Tabela 2 – Statistical analysis of recurrences and related risk factors**

Variable	Classif	Total	% Recurrence (locoregional and/or distance recurrence)	p*	SHR	CI95%
Age (years)	[mean ± SD; min-max]		W/o recurrence: 42,3 ± 10,3 With recurrence: 42 ± 9,2	0,841	1,00	0,96 – 1,04
Menopausal status	Pre (ref)	107	19 (17,8%)	0,882	0,92	0,31 – 2,74
	Post	27	4 (14,8%)			
Histological grade	1 (ref)	10	1 (10%)	0,475	1,98	0,30 – 13,0
	2	76	13 (17,1%)			
	3	47	9 (19,2%)			
Clinical Stage	I (ref)	42	2 (4,8%)	0,064	4,18	0,92 – 18,9
	II	68	13 (19,1%)			
	III	24	8 (33,3%)			
ER status	Negative (ref)	53	12 (22,6%)	0,171	0,56	0,25 – 1,28
	Positive	81	11 (13,6%)			
PR status	Negative (ref)	56	12 (21,4%)	0,299	0,64	0,28 – 1,48
	Positive	78	11 (14,1%)			
HER2 status	Negative (ref)	104	19 (18,3%)	0,654	0,78	0,27 – 2,26
	Positive	30	4 (13,3%)			
Ki67	(mean ± SD; min-max)		W/o recurrence: 45,3 ± 25,2 With recurrence: 61,2 ± 23,7	0,004	1,02	1,01 – 1,04
Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	13 (15,5%)	0,410	1,40	0,63 – 3,16
	Yes	50	10 (20%)			
Focus	Unifocal (ref)	67	13 (19,4%)	0,415	0,71	0,32 – 1,60
	Multifocal	67	10 (14,9%)			
Size (mm) RNM Pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]		W/o recurrence: 27 (6 - 94) With recurrence: 39 (8 - 83)	0,111	1,02	1,00 - 1,04
Size (mm) RNM post Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]		W/o recurrence: 14 (5 - 70) With recurrence: 14 (7 - 32)	0,918	1,00	0,97 – 1,04
Distance to NAC (mm) RNM pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]		W/o recurrence: 34 (0 - 95) With recurrence: 17,5 (4 - 84)	0,244	0,97	0,93 – 1,02
Distance to NAC (mm) RNM post Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]		W/o recurrence: 40 (0 - 101) With recurrence: 47 (12 - 90)	0,220	1,02	0,99 – 1,05

\* Fine and Gray Regression Model including death as a competing risk and Wald test, p<0.05

Table 3: Statistical analysis of NAC recurrences and related risk factors

Variable	Classif	Total	% NAC recurrence	p*	SHR	IC95%																																																																					
Age (years)	[mean $\pm$ SD; min-max]		W/o recurrence: 42,2 $\pm$ 10,1 With recurrence: 42,6 $\pm$ 10,4	0,948	1,00	0,93 - 1,08																																																																					
Menopausal status	Pre (ref)	107	4 (3,7%)	0,988	1,02	0,11 - 9,15																																																																					
	Post	27	1 (3,7%)				Stage	I	42	2 (4,8%)	0,670	0,65	0,09 - 4,73	II	68	2 (2,9%)	III	24	1 (4,2%)	0,883	0,84	0,09 - 8,38	ER status	Negative (ref)	53	2 (3,8%)	0,873	0,86	0,14 - 5,19	Positive	81	3 (3,7%)	PR status	Negative (ref)	56	2 (3,6%)	0,991	0,99	0,17 - 5,95	Positive	78	3 (3,9%)	HER2 status	Negative (ref)	104	3 (2,9%)	0,342	2,34	0,41 - 13,6	Positive	30	2 (6,7%)	Ki67	[Median $\pm$ SD]		W/o recurrence: 47,1 $\pm$ 25,4 With recurrence: 71,6 $\pm$ 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08	Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82	Yes	50	1 (2%)	Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39
Stage	I	42	2 (4,8%)	0,670	0,65	0,09 - 4,73																																																																					
	II	68	2 (2,9%)																																																																								
	III	24	1 (4,2%)				0,883	0,84	0,09 - 8,38																																																																		
ER status	Negative (ref)	53	2 (3,8%)	0,873	0,86	0,14 - 5,19																																																																					
	Positive	81	3 (3,7%)				PR status	Negative (ref)	56	2 (3,6%)	0,991	0,99	0,17 - 5,95	Positive	78	3 (3,9%)	HER2 status	Negative (ref)	104	3 (2,9%)	0,342	2,34	0,41 - 13,6	Positive	30	2 (6,7%)	Ki67	[Median $\pm$ SD]		W/o recurrence: 47,1 $\pm$ 25,4 With recurrence: 71,6 $\pm$ 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08	Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82	Yes	50	1 (2%)	Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30	Multifocal	67	3 (4,5%)																						
PR status	Negative (ref)	56	2 (3,6%)	0,991	0,99	0,17 - 5,95																																																																					
	Positive	78	3 (3,9%)				HER2 status	Negative (ref)	104	3 (2,9%)	0,342	2,34	0,41 - 13,6	Positive	30	2 (6,7%)	Ki67	[Median $\pm$ SD]		W/o recurrence: 47,1 $\pm$ 25,4 With recurrence: 71,6 $\pm$ 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08	Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82	Yes	50	1 (2%)	Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30	Multifocal	67	3 (4,5%)																																
HER2 status	Negative (ref)	104	3 (2,9%)	0,342	2,34	0,41 - 13,6																																																																					
	Positive	30	2 (6,7%)				Ki67	[Median $\pm$ SD]		W/o recurrence: 47,1 $\pm$ 25,4 With recurrence: 71,6 $\pm$ 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08	Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82	Yes	50	1 (2%)	Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30	Multifocal	67	3 (4,5%)																																										
Ki67	[Median $\pm$ SD]		W/o recurrence: 47,1 $\pm$ 25,4 With recurrence: 71,6 $\pm$ 18,8	0,018	1,04	1,01 - 1,08																																																																					
Adjuvant radiotherapy	No (ref)	84	4 (4,8%)	0,449	0,43	0,05 - 3,82																																																																					
	Yes	50	1 (2%)				Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30	Multifocal	67	3 (4,5%)																																																											
Focus	Unifocal (ref)	67	2 (3%)	0,716	1,39	0,23 - 8,30																																																																					
	Multifocal	67	3 (4,5%)																																																																								

Size (mm) RNM Pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]	W/o recurrence: 28 (6 – 94) With recurrence: 32,5 (16 - 64)	0,934	1,00	0,96 - 1,05
Size (mm) RNM Post-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]	W/o recurrence: 15 (5 - 70) With recurrence : 9,5 (7 - 12)	0,003	0,85	0,76 - 0,94
Distance to NAC (mm) RNM pre-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]	W/o recurrence: 32 (0 - 95) With recurrence: 19 (4 - 84)	0,866	0,99	0,92 - 1,08
Distance to NAC (mm) RNM post-Neoadjuvant chemotherapy	[Median (min-max)]	W/o recurrence: 40 (0 - 101) With recurrence: 65,5 (12 - 90)	0,205	1,03	0,98 - 1,09

\* Fine and Gray Regression Model including death as a competing risk and Wald test, p<0.05

## Discussion

While early guidelines restricted eligibility to nipple-sparing mastectomy (NSM) to those with initial disease, recently indications are expanding. Lately, even locally advanced cancers can be surgically treated with it. In the setting of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced disease, NSM may be an acceptable option (7).

In the present study, we evaluated oncological outcomes after NAC-preserving mastectomy in 134 patients previously submitted to neoadjuvant chemotherapy, between 2011 and 2019. During the median follow-up of 41.1 months, 13 patients (9.7%) of the sample had locoregional recurrence.

In our sample, the Clinical Prognostic Staging was statistically significantly correlated with tumor recurrence. Stage I patients had fewer relapses compared to stage II and III patients. The Ki67 value, when evaluated as a continuous numeric variable, could also be established as a prognostic factor; patients with higher pre-neoadjuvant Ki67 values had more relapses than patients with lower values.

Other variables, such as menopausal status, histological grade, tumor focality, distance from the tumor to the nipple-areola complex and tumor size as an isolated variable were not statistically relevant in our sample to determine prognostic value for recurrence.

Agresti et al. (8) retrospectively evaluated the oncological safety of nipple sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy. In their analysis, 6 out of 61 (9.8%) patients had locoregional recurrence, which is consistent with our findings. When assessing prognostic factors, the author found a significant association between the risk of recurrence and the stage of the breast tumor at diagnosis and did not find a correlation between the type of surgical procedure and the incidence of locoregional recurrences.

Santoro et al. (3), compared patients submitted to nipple sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy versus patients submitted to nipple sparing mastectomy as upfront therapy. The post neoadjuvant chemotherapy arm showed a 6% locoregional rate of recurrence during follow-up, while the arm submitted to upfront nipple sparing mastectomy did not present any recurrence in the studied period. It is noteworthy that none of these relapses occurred in the nipple-areola complex and that the population covered by the neoadjuvant chemotherapy arm had higher risk clinical characteristics, such as a higher clinical stage, a higher incidence of axillary involvement and a higher incidence of HER2 and triple negative tumors.

Sun et al. (9) systematic review and meta-analysis, evaluated local and locoregional recurrence in the post-neoadjuvant setting between mastectomy and breast-conserving surgery. Patients with good response to neoadjuvant chemotherapy showed no difference in local recurrence (OR=0.83;95%CI=0.60–1.15;p=0.26). During the mean follow-up of 30-91 months, the rates of local recurrence and regional recurrence were, respectively, 7.34% and 5.89% in mastectomies (regardless of the chosen technique) and 6.4% and 3.05% in conservative surgeries. The results for mastectomy are consistent with our sample and with the studies described above.

Our study is limited by its retrospective design. However, our sample was well balanced and in line with the distribution normally found in the population with breast carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. Despite the lack of randomized controlled trials, nipple sparing mastectomy is currently a widely disseminated and used technique, even in settings with advanced breast tumors, depending on an adequate response to neoadjuvant chemotherapy. Overall, our single-institution experience shows an oncologically safe experience, in line with the literature, and support the use of nipple sparing mastectomy as the standard of treatment for selected breast cancer patients that are unsuitable for conservative surgery.

## REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg.* 1991 Jun;87(6):1048–53.
3. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast.* 2015 Oct;24(5):661–6.
4. Wong SM, Erdmann-Sager J. ASO Author Reflections: Nipple-Sparing Mastectomy Increasingly Utilized for Patients with Locally Advanced Disease Who Demonstrate Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2019 Dec;26(Suppl 3):849–50.
5. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414–22.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, 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. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23.
7. Burdge EC, Yuen J, Hardee M, Gadgil P V., Das C, Henry-Tillman R, et al. Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3294–302.
8. Agresti R, Sandri M, Gennaro M, Bianchi G, Maugeri I, Rampa M, et al. Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple–Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. *Clin Breast Cancer [Internet].* 2017;17(3):219–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.003>
9. Sun Y, Liao M, He L, Zhu C. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8367.