

Segurança oncológica da mastectomia conservadora do mamilo após quimioterapia neoadjuvante: revisão sistemática

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

LEONARDO NISSEN¹ ; ISABELA CHAVES MONTEIRO SOARES² ; RUBENS SILVEIRA DE LIMA² ; CICERO DE ANDRADE URBAN² ; IRIS RABINOVICH¹ .

R E S U M O

Introdução: O uso de mastectomia preservadora de complexo aréolo-papilar (MPCAP) no câncer de mama localmente avançado após quimioterapia neoadjuvante (QTN) é crescente, apesar de ainda haver poucos estudos abordando o assunto. O objetivo desta revisão sistemática foi determinar a segurança da MPCAP após a quimioterapia neoadjuvante. **Métodos:** para esta revisão sistemática, pesquisamos no MEDLINE; Cochrane; Scientific Electronic Library Online (SciELO); Embase e Scopus. Foi realizada uma busca na literatura de todos os estudos originais, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos de caso-controle comparando mulheres submetidas a MPCAP após quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama. Os desfechos foram recorrência locorregional, recidiva em papila e recorrência à distância. A análise dos dados foi realizada para avaliar a segurança da mastectomia preservadora de complexo aréolo-papilar após o QTN. A qualidade da evidência foi avaliada com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane - ROBINS-I. Este estudo está registrado no PROSPERO, número CRD42021276778. **Resultados:** Um total de 437 artigos foram identificados. Quatro artigos foram incluídos na análise, totalizando 1466 pacientes, todos com risco de viés geral moderado a alto. A recorrência local no grupo MPCAP após QTN variou de zero a 9,8%. A recorrência no complexo aréolo-papilar (CAP) variou de zero a 2,1%. A taxa de recorrência à distância variou de 6,5% a 16%. Devido à falta de padrão entre os grupos de controle, não foi possível realizar uma meta-análise. **Interpretação:** esta revisão fornece informações para a tomada de decisão na realização de NSM após QTN. Apesar das baixas taxas de recorrência local, os pacientes devem ser orientados sobre as informações oncológicas limitadas.

Palavras-chave: Terapia Neoadjuvante. Mastectomia Subcutânea. Neoplasias da Mama.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum no mundo. De acordo com o *Global Cancer Observatory*, estimou-se cerca de 2,26 milhões de novos casos em 2020 e 684.996 mortes¹.

O tratamento do câncer de mama está em constante mudança. A cirurgia é o principal tratamento empregado e os resultados estéticos têm sido aprimorados, mesmo em doenças avançadas, sem comprometer a segurança oncológica. A cirurgia conservadora da mama é o tratamento padrão hoje em dia, no entanto, a mastectomia ainda é necessária em alguns casos.

As mastectomias radicais têm sido cada vez mais substituídas por procedimentos menos agressivos, que permitem melhores resultados de reconstrução mamária imediata. A mastectomia conservadora da pele (MPP), também conhecida como *skin sparing mastectomy*, foi descrita pela primeira vez por Toth e Lappert e consiste na remoção do tecido glandular da

mama e do complexo aréolo-papilar (CAP), preservando a pele². A mastectomia poupadora de pele e de complexo aréolo-papilar (MPCAP), também conhecida como *nipple sparing mastectomy*, preserva o envelope cutâneo e o CAP melhorando ainda mais os resultados estéticos e a qualidade de vida dos pacientes³.

A MCAP tem sido cada vez mais utilizada, e sua segurança está bem estabelecida no tratamento do câncer de mama em estágio inicial, bem como nas cirurgias redutoras de risco devido a mutações germinativas. No entanto, existem poucos estudos que avaliaram a segurança oncológica desta técnica em pacientes de maior risco, que geralmente são submetidos à quimioterapia neoadjuvante⁴. A quimioterapia neoadjuvante (QTN) é atualmente um grande pilar do tratamento do câncer de mama, principalmente nos subtipos moleculares mais agressivos, como triplo negativo e doença HER2 positiva, bem como na doença localmente avançada.

Considerando que nas situações acima descritas há maior risco de recidiva local, e sendo a MPCAP uma

1 - Hospital de Clínicas da UFPR, Departamento de Tocoginecologia - Curitiba - PR - Brasil

2 - Centro de Doenças da Mama - CDM Curitiba, Mastologia - Curitiba - PR - Brasil

técnica relativamente recente no tratamento do câncer de mama, existem algumas preocupações principalmente com relação ao tecido retroareolar remanescente e à possibilidade de recidiva no CAP. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da segurança oncológica da MPCAP para pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e compará-la com outras técnicas de mastectomia.

MÉTODOS

Esta revisão é foi realizada de acordo com os padrões PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses)⁵. Um protocolo foi registrado no PROSPERO (International Perspective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD42021276778, disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021276778>.

Estudos e Participantes

Foram incluídos estudos com níveis de evidência 1-3 de acordo com o *Oxford Center for Evidence-Based Medicines* (RCTs, coorte e caso-controle)⁶. Coortes de grupo único não foram incluídos na análise, mas os resultados foram coletados e apresentados separadamente. Relatos de casos, séries de casos, opinião de especialistas ou resumos de conferências foram excluídos.

Foram incluídas mulheres submetidas a MPCAP após QTN para carcinoma de mama invasivo. Foram excluídos estudos que não determinaram a taxa de recidiva exclusivamente para o grupo de MPCAP após a QTN, bem como estudos que realizaram terapia hormonal neoadjuvante. Não restringimos o tempo mínimo de acompanhamento ou o idioma.

Intervenções e Comparadores

A intervenção de interesse foi mastectomia preservadora de complexo aréolo-papilar (MPCAP), o comparador foi mastectomia preservadora de pele (MPP) ou mastectomia total, após quimioterapia neoadjuvante. A MPCAP consiste na remoção do tecido glandular com preservação do envelope cutâneo e do CAP. A MPP consiste na retirada do tecido glandular e do CAP, com

preservação do envoltório cutâneo. A mastectomia total consiste na remoção de tecido glandular, CAP e pele sem reconstrução imediata da mama.

Medidas de resultado

O desfecho primário foi a taxa de recorrência local durante o intervalo de acompanhamento, incluindo a recorrência do CAP. Os desfechos secundários foram taxa de recorrência distante durante o intervalo de acompanhamento.

Métodos de pesquisa

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas sem data de início definida até setembro de 2022: MEDLINE, via PubMed; Biblioteca Cochrane (incluindo o Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados); Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO); Embase e Scopus. As referências dos artigos incluídos nesta revisão também foram examinadas.

Um dos autores (LN) conduziu a pesquisa, utilizando palavras-chave apropriadas em inglês e operações lógicas booleanas. A estratégia de busca do MEDLINE é apresentada na Tabela S1 (informações complementares). As buscas foram traduzidas para a sintaxe apropriada de outros bancos de dados. Não houve limitação de idioma e data para a busca.

Os estudos selecionados foram importados para Rayyan^{®7}. Artigos duplicados foram excluídos. Os artigos selecionados foram incluídos em duas etapas. Na primeira etapa, dois autores (LN e IS) examinaram todos os títulos e resumos, e os artigos com discrepâncias foram resolvidos por consenso ou seguiram para a próxima etapa. Na segunda etapa os artigos foram avaliados por completo. Após a segunda etapa, um autor sênior (IR) analisou todas as discrepâncias remanescentes.

Extração, coleta e gerenciamento de dados

Dois pesquisadores (LN e IS) foram responsáveis por extrair os dados dos estudos selecionados e inseri-los em um banco de dados Excel[®] 2011. As discrepâncias foram discutidas com um autor sênior (IR).

Tabela S1 - Estratégia de busca para MEDLINE.

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

Avaliação do risco de viés

A ferramenta ROBINS-I (Risk of Bias for Assessing Non-Randomized Trials of Interventions) foi usada para avaliar o risco de viés e a qualidade de cada estudo elegível, Tabela 1⁸.

RESULTADOS

Um total de 437 estudos foram identificados em todas as plataformas de busca e, após a remoção dos artigos duplicados, 301 permaneceram. Quatro artigos foram incluídos para análise dos resultados após a aplicação dos critérios de elegibilidade (Figura 1).

Os quatro artigos eram de nível 3 de evidência, e incluíram 1.466 pacientes, dos quais 466 estavam em grupos do estudo, porém, apenas 312 foram

classificados como de interesse para este estudo. Cento e cinquenta e quatro pacientes foram incluídas nos grupos do estudo, embora não tenham sido submetidas à MPCAP, e foram excluídas da análise. Um total de 1.055 participantes foram submetidos a MPP, MPACP upfront ou mastectomia convencional, como grupo de controle. O tempo de seguimento variou de 35 a 68 meses. A Tabela 2 mostra o resumo dos estudos incluídos.

A Tabela 3 mostra os resultados oncológicos. A recorrência local no grupo MPCAP após QTN variou de zero a 9,8%. A recorrência em CAP variou de zero a 2,1%. A taxa de recorrência à distância variou de 6,5% a 16% no grupo de estudo e de 7% a 28,2% no grupo controle.

Quatro artigos de coorte única tiveram dados coletados separadamente, para descrição simples (Tabela 4). Nesses estudos, a recorrência local máxima foi de 12%. A recorrência do CAP variou de zero a 1,9%.

Tabela 1 - Viés metodológico dos estudos incluídos usando ROBINS-I.

Autor	1	2	3	4	5	6	7	Geral
Santoro et al. ³	Alto	Alto	Alto	Moderado	Baixo	Moderado	Moderado	Alto
Ryu et al. ⁹	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Serious	Moderado	Alto
Agresti et al. ¹¹	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Wu et al. ¹⁰	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado

1: Viés de confusão; 2: Viés devido à seleção dos participantes; 3: Viés na classificação das intervenções; 4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 5: Viés devido à falta de dados; 6: Viés na medição de resultados; 7: Viés no resultado do resultado relatado.

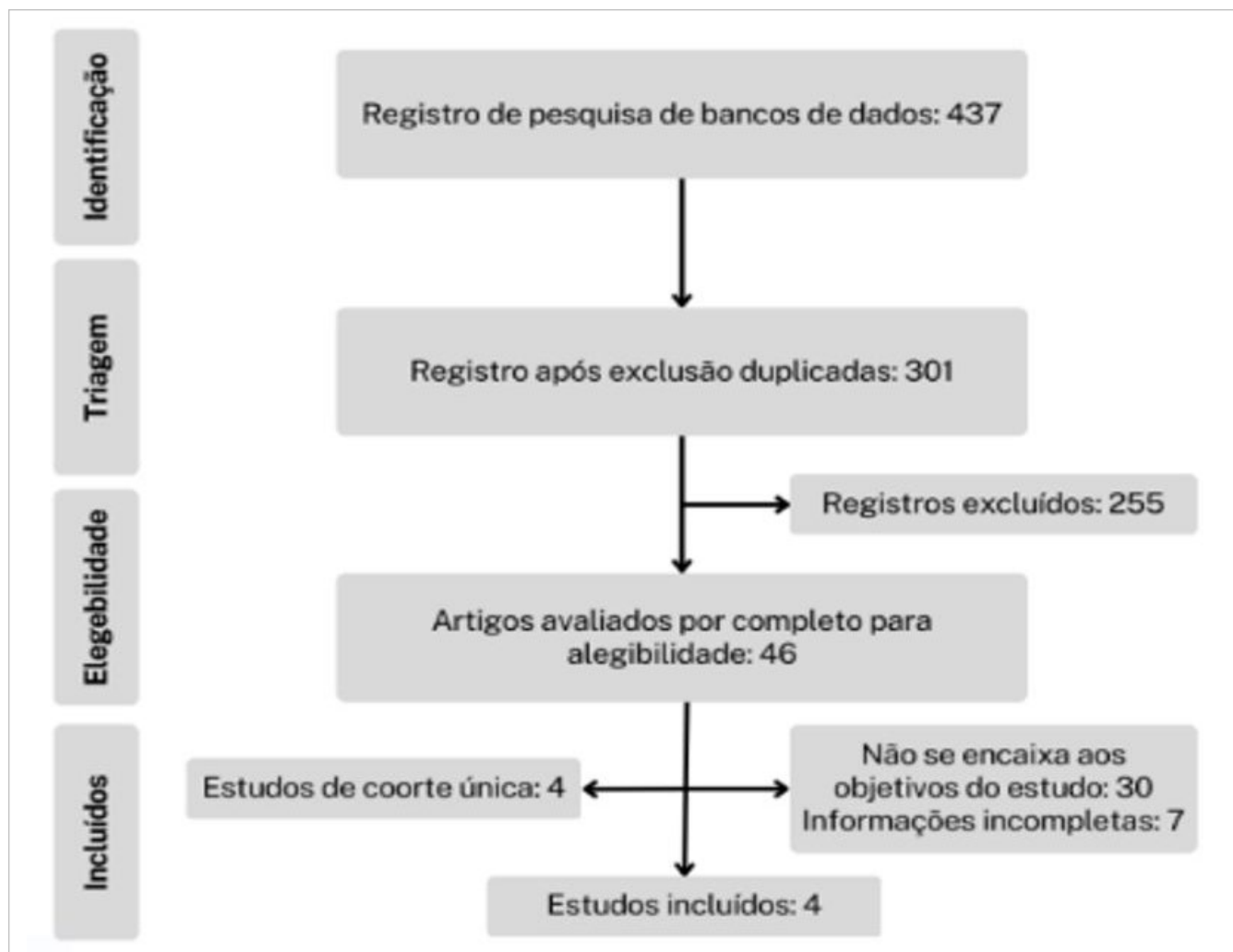


Figura 1. Fluxograma do PRISMA para seleção dos estudos.

Tabela 2 - Resumo dos estudos incluídos.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo e período	Grupo estudo (n)	Grupo controle (n)	Intervenção de controle	Propensity Score Matching
Santoro et al. ³	2015	Itália	Retrospectivo Jan/15-Jan/17	51	135	MPCAP <i>upfront</i>	-
Ryu et al. ⁹	2017	Coréia	Retrospectivo Jan/08-Jun/15	13/18*	85	MT após QTN	-
Agresti et al. ¹¹	2016	Itália	Coorte prospectiva Jan/09-May/1	61	361/ 151	MPCAP <i>up-front</i> / MT após QTN	1:1 GS x MT após QTN 1:1** GS x MPCAP <i>upfront</i> 1:3*** GS x MPCAP <i>upfront</i>
Wu et al. ¹⁰	2020	Coréia	Retrospectivo Jan/10-Nov/16	187/136&	323	MT após QTN	1:1

MPCAP: mastectomia poupadora de pele e complexo aréolo papilar; MT: mastectomia total; QTN: quimioterapia neoadjuvante; *Upfront*: cirurgia antes da quimioterapia neoadjuvante; GS: grupo de estudo. *No grupo de estudo foram incluídos 13 pacientes submetidos a MPCAP e 18 pacientes submetidos a MPP após quimioterapia neoadjuvante. **balanceamento dos dois grupos em tamanho clínico e/ou radiológico do tumor no momento do diagnóstico. ***balanceando os dois grupos com tamanho de tumor patológico. &: No grupo de estudo foram incluídos 187 pacientes submetidos a MPCAP e 136 pacientes submetidos a MPP após quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 3 - Resultados oncológicos.

Autor	Recorrência locorregional			Recorrência a distância			Follow-up	
	MPCAP n (%)	GC n (%)	p	MPCAP n (%)	GC n (%)	p	MPCAP (meses)	GC (meses)
Santoro et al. ³	3 (6%) / CAPR 0	0	<0.01	6 (12%)	10 (7%)	0.3	35	35
Ryu et al. ⁹	0	6 (7.1%)	n.r.	2 (6.5%)	24 (28.2%)	n.r.	38.2	45.8
Agresti et al. ¹¹	6 (9.8%) / CAPR 1 (1.6%)	MPCAP <i>upfront</i> 10 (2.8%) CAPR 0 / MT-PQ 16 (10.6%)	&p=0.655 +p=0.739 §p=0.035	n.r.	n.r.	n.r.	46	42.5 (MPCAP <i>upfront</i>) 49.5 (MT-PQ)
Wu et al. ¹⁰	RL 9 (4.8%) RR 13 (7%) / CAPR 4 (2.1%)	RL11 (3.4%) RR 17 (5.3%)	n.r.	30 (16%)	60 (18.6%)	n.r.	67*	68

MPCAP: mastectomia poupadora de pele e complexo aréolo papilar; CAP: complexo aréolo papilar; GC: grupo controle; MT-PQ: mastectomia total pós quimioterapia neoadjuvante; RL: recorrência local; RR: recorrência regional; n.r.: não reportado; CAPR: recorrência em CAP. *Incluiu MPP com MPCAP. §SG x TM após NACT. +SG x MPCAP *upfront* (pré pareamento QTN). §SG x MPCAP *upfront* (pós pareamento QTN). *Upfront*: cirurgia antes da quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 4 - Resultados oncológicos em artigos de coorte única.

Autor	MPCAP após QTN	Follow Up (meses)	Recorrência locorregional	Recorrência em CAP	Recorrência a distância
Jadeja et al. ¹⁵	39	67.2	2 (5.1%)	0	5 (12.8%)
Galimberti et al. ¹⁶	121	94	6 (5%)	1 (0.8%)	n.r.
Wu et al. ¹⁷	319	63	38 (11.9%)	6 (1.9%)	7 (18.4%)
Wu et al. ¹⁸	370	63	73 (12%)	7 (1.9%)	99 (16.3%)

MPCAP: mastectomia poupadora de aréola; CAP: complexo aréolo papilar; QTN: quimioterapia neoadjuvante; n.r.: não reportado.

DISCUSSÃO

Encontramos estudos aquém do esperado sobre MPCAP após QTN e não identificamos outras revisões sobre o tema. Apenas quatro estudos destacaram claramente os resultados oncológicos e compararam as modalidades cirúrgicas. Devido à falta de padrão entre os grupos controle, não foi possível realizar uma meta-análise.

Exclusivamente em participantes submetidos a MPCAP após QTN, a recorrência locorregional variou de zero a 11,8% e a recorrência em CAP de zero a 2,1%. O número total de participantes foi 312, variando entre 13 e 187 entre os estudos. O tempo de seguimento variou de 35 a 68 meses. A taxa de recorrência à distância variou de 6,5% a 16%.

A recorrência local máxima nos grupos controles foi de 10,6%, mas o grupo controle não apresentou uma

intervenção homogênea entre os estudos, não permitindo uma metanálise. O número total de participantes foi 1055, variando de 85 a 512 participantes. A taxa de recorrência à distância variou de 7% a 28,2% nos grupos controles.

Nos estudos de coorte única, o tempo de acompanhamento variou de 63 a 94 meses. Um total de 849 participantes foram submetidos a MPCAP após QTN nesses estudos. A taxa de recorrência local variou de 5% a 12%, com taxa de recorrência no CAP entre zero e 1,9%. A recidiva à distância variou de 12,8% a 18,3%. Estudos de coorte única não foram incluídos na análise, porém, devido aos poucos estudos realizados sobre o tema, descrevemos os achados separadamente para tornar esta revisão mais abrangente.

Ryu et al.⁹ e Wu et al.¹⁰ incluíram MPCAP e MPP no grupo de estudo para análise, mas apresentaram dados de taxa de recidiva separadamente para o

grupo de MPCAP pós-QTN. No entanto, Santoro et al.³ apresentou diferença na taxa de recorrência locorregional ao comparar MPCAP após QTN e MPP após QTN (6% vs. 0%; $p < 0,01$) e não apresentaram diferença na taxa de recorrência sistêmica (12% vs. 0,7%; $p = 0,3$) e óbito (4% vs. 2%; $p = 0,1$).

Agresti et al.¹¹ realizou o um propensity score matching para obter subgrupos balanceados em um grande número de covariáveis observadas. Três subgrupos foram criados para avaliar a sobrevida livre de doença local (SLDL):

- O grupo 1 incluiu MPCAP pós-QTN no grupo de estudo e mastectomia total pós-QTN, para avaliar a recorrência locorregional. O SLDL de 4 anos das coortes de MPCAP pós-QTN e mastectomia total pós-QTN foi de 0,89 (95% CI = 0,77-0,95) e 0,93 (95% CI = 0,83-0,97), respectivamente (HR = 1,31, 95% CI = 0,40 -4,35), a diferença não foi significativa ($p = 0,655$).
- O grupo 2 incluiu MPCAP pós-QTN no grupo de estudo e MPCAP sem QTN para avaliar o papel do tamanho do tumor antes do QTN na recorrência locorregional (tamanho do tumor antes do QTN como covariável de equilíbrio). Os riscos de recidiva local foram comparáveis entre os dois grupos pareados (HR=1,23, CI 95%=0,37-4,04; $p = 0,739$).
- O grupo 3 incluiu MPCAP pós-QTN no grupo de estudo e MPCAP sem QTN, para avaliar o papel do tamanho do tumor após QTN na recorrência locorregional (tamanho do tumor após QTN como covariável de equilíbrio). O tamanho do tumor na análise da patologia após o QTN foi tomado como base da comparação da recidiva local, uma diferença significativa foi encontrada: o SLDL de 4 anos foi de 0,89 (95% CI = 0,77-0,95) no grupo MPCAP pós-QTN e 0,98 (95% IC=0,94-0,99) no grupo MPCAP sem QTN (HR=3,60, 95% CI=1,10-11,80; $p = 0,035$).

Em conclusão, Agresti et al.¹¹ sugere que em pacientes submetidas à quimioterapia o risco de

recidivas locais após MPCAP está significativamente associado ao estágio do câncer de mama no momento do diagnóstico antes da quimioterapia. Não está associado ao tipo de procedimento cirúrgico.

Houve diferença significativa em recorrência locorregional no estudo de Santoro et al.³ No entanto, o grupo de estudo foi composto por pacientes com estágios clínicos mais avançados (estágios II e III corresponderam a 96% no grupo de estudo e apenas 50% no grupo controle – MPP após QTN). Agresti et al.¹¹ pareou grupos com *propensity score matching* e no pareamento 1, que comparou MPCAP pós-QTN e mastectomia total pós-QTN, não houve diferença significativa. Finalmente, no grupo MPCAP sem QTN (grupo de pareamento 3), a taxa de recorrência local foi significativamente maior em pacientes com T2-T3 do que com T1 (0,8% e 6,3%, respectivamente; $p = 0,050$). Esse dado está de acordo com McBain et al.¹² que já demonstraram maior taxa de recidiva local em tumores mais avançados, assim como em pacientes mais jovens, dependendo das margens da incisão.

O estudo que mostrou diferença significativa na recidiva local foi de Santoro et al.³ no entanto, as características dos participantes do grupo estudo e grupo controle foram diferentes, com maior estágio clínico, maior incidência de linfonodo positivo e maior incidência de câncer de mama HER2 positivo ou triplo negativo no grupo de estudo. Outro estudo, de Agresti et al.¹¹, que mostrou diferença significativa na recidiva local, também comparou dois grupos diferentes (pareamento de grupo MPCAP pós QTN no grupo de estudo e MPCAP sem QTN no controle). Os demais estudos não realizaram estatísticas especificando apenas a técnica MPCAP após o QTN. No entanto, em geral, as taxas de recidiva local foram baixas (zero a 11,8%). As taxas de recidiva no CAP também foram baixas, não ultrapassando 2,1% em nenhum dos estudos avaliados.

Uma revisão sistemática e meta-análise de Sun et al.¹³ comparou a recorrência local e locorregional no cenário pós-QTN entre mastectomia e cirurgia conservadora da mama (CC). Os pacientes com boa resposta a QTN não apresentaram diferença significativa na recorrência local (RL), bem como na recorrência regional (RR) (OR=0,83,95%; IC=0,60-

1,15; $p=0,26$ e $OR=0,56$; $IC95\%: 0,33-0,93$; $p=0,03$). O tempo médio de seguimento variou de 30 a 91 meses. RL e RR tiveram taxas globais de 7,37% e 5,89% nas mastectomias e 6,4% e 3,05% nas CC. Apesar de não especificar o tipo de mastectomia, os números são consistentes com os dados de nossa revisão.

Acea-Nebril et al.¹⁴, em publicação recente, não demonstrou diferença significativa em desfechos oncológicos relacionados à recidiva locoregional e à distância entre três grupos de pacientes submetidas a mastectomia e reconstrução imediata por carcinoma de mama, sendo o grupo de estudo formado por pacientes que realizaram QTN e os dois grupos controle formados por pacientes que realizaram tratamento sistêmico após a cirurgia e pacientes que não necessitaram realizar tratamento sistêmico, respectivamente. Embora este estudo careça de seguimento mais prolongado para gerar tomada de conduta, ele demonstra a tendência de segurança oncológica, verificada em nossa revisão e nos demais estudos apresentados. Além disso, outro pilar importante abordado pelos autores diz respeito às complicações pós-operatórias no grupo de estudo. Sabe-se que o tratamento sistêmico pode afetar as taxas

de complicações pós-operatórias devido a alterações cicatriciais e circulatórias decorrentes do efeito citostático dos quimioterápicos utilizados¹⁵. Em seu estudo, os autores demonstraram menores taxas de perda de implante no grupo estudo (3,4%) em relação ao grupo controle que realizou a quimioterapia após a cirurgia e reconstrução imediata (13,2%).

Fatores que impactam as taxas de recidiva, como taxa de radioterapia, resposta à quimioterapia e subtipos tumorais, precisam ser melhor avaliados. Isso permitirá individualização e melhor tomada de decisão quanto ao tratamento do paciente.

Esta revisão fornece informações para a tomada de decisão na realização de MPCAP após QTN. Tanto quanto sabemos, esta é a primeira revisão sobre este tópico. Tanto o tamanho do tumor quanto o estadiamento inicial parecem estar associados a taxas mais altas de recorrência local no cenário QTN, no entanto, nem a recorrência local nem a sistêmica parecem estar relacionadas à técnica cirúrgica. MPCAP após QTN é uma cirurgia aceitável neste cenário, apesar dos dados limitados. Os pacientes devem ser aconselhados sobre as informações oncológicas limitadas.

ABSTRACT

Background: *the use of nipple-sparing mastectomy (NSM) in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NQT) 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:* *for this systematic review we searched MEDLINE; Cochrane; Scientific Electronic Library Online (SciELO); Embase and Scopus. 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 NQT. The quality of the evidence was assessed with the Cochrane risk of bias tool. This study is registered on PROSPERO, number CRD42021276778. Findings:* *a total of 437 articles were identified. Four articles were included with 1466 patients all of which had a high to serious risk of overall bias. Local recurrence in the NSM after the NQT group ranged from zero to 9.8%. Nippleareolar complex (NAC) recurrence ranged from zero to 2.1%. The distant recurrence rate ranged from 6.5% to 16%. Due to the lack of pattern among the control groups, it was not possible to perform a meta-analysis. Interpretation:* *this review provides information for decision making in performing NSM after NQT. Despite the low rates of local recurrence and patients should be counseled about limited oncological information.*

Keywords: *Neoadjuvant Therapy. Mastectomy, Subcutaneous. Breast Neoplasms.*

REFERÊNCIAS

1. Sung H, 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. 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):1048-53.
3. Santoro S, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not

- a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-6. 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(Suppl 3):849-850. doi: 10.1245/s10434-019-07942-3.
 5. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 6. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. *Oxf. Cent. Evid.-Based Med*.
 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 JA, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
 9. Ryu JM, 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):204-10. doi: 10.1016/j.clbc.2016.10.009.
 10. Wu ZY, 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):1142-50. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4132.
 11. Agresti R, 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):219-31. 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 (R Coll Radiol)*. 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. doi: 10.1097/MD.00000000000008367.
 14. Acea-Nebriil B, et al. Safety and Quality of Life in Women with Immediate Reconstruction with Polyurethane Implants after Neoadjuvant Chemotherapy: Outcomes from The Preq-20 Trial. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1113. doi: 10.3390/cancers15041113.
 15. Schaverien MV, Munnoch DA. Effect of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate free autologous breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(5):430-6. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.015.

Recebido em: 22/12/2022

Aceito para publicação em: 15/05/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Leonardo Nissen

E-mail: leonardo.nissen@gmail.com

