

Personalizando a Terapia Locorregional em Pacientes com Câncer de Mama em 2024: Individualização da Cirurgia Axilar, Progressão da Cirurgia Linfática e Implementação de Radioterapia Hipofracionada Baseada em Evidências.

Autor: Walter Paul Weber

O tratamento dos gânglios linfáticos axilares no câncer de mama está em constante evolução. Durante os últimos 30 anos, o padrão de tratamento para o estadiamento cirúrgico da axila em doentes com câncer de mama axila clinicamente negativa foi a biopsia do gânglio linfático sentinela (SLNB), que alcança excelentes resultados oncológicos apesar de uma taxa de falso negativo (FNR) de cerca de 10%. A SLNB pode causar morbidade em até 10% dos doentes, incluindo dor, distúrbios na sensibilidade, diminuição da mobilidade do membro superior e linfedema relacionado ao câncer de mama (BCRL). A experiência clínica e um vasto conjunto de provas demonstram que o SLNB tem cerca de três a quatro vezes menos probabilidades de causar BCRL do que a linfadenectomia axilar (ALND).

Devido à sua conhecida morbidade, o descalonamento da cirurgia axilar tem sido uma prioridade nas investigações há anos, e tem sido gradualmente reduzida para poupar os doentes de uma morbidade relevante a longo prazo.

Cirurgia Axilar em Doentes com Câncer de Mama Axila Clinicamente Negativa

- » No carcinoma ductal in situ (DCIS) a SLNB não é geralmente recomendada. No entanto, pode ser considerada nos casos em que os exames de imagem e/ou clínico sugerem a presença de doença invasiva (por exemplo, lesões grandes ou semelhantes a massas)

ou linfonodal, ou quando é efetuada mastectomia, ou quando a realização de uma SLNB tardio possa estar comprometida pela localização anatômica da excisão original.

- » A iniciativa Choosing Wisely da Sociedade de Oncologia Cirúrgica (SSO) declarou que a SLNB pode ser omitida com segurança em mulheres com idade igual ou superior a 70 anos com câncer de mama em fase inicial, recetor hormonal positivo (HR+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-) e axila clinicamente negativa, o que é apoiado pelas atuais recomendações do painel de peritos de St. Gallen. A omissão rotineira da SLNB, independentemente da idade, em pacientes com câncer de mama clínico T1-2 está sendo atualmente investigada em vários ensaios clínicos randomizados em curso, um dos quais relatou recentemente que a omissão da SLNB é segura em mulheres predominantemente pós-menopáusicas com ecografia axilar negativa e câncer de mama HER2- pequeno, na sua maioria receptor de estrogênio positivo (ER+).
- » A SLNB também se tornou o padrão de tratamento em pacientes com um máximo de duas macrometástases em linfonodos sentinela / parassentinela (SLNs) submetidas a cirurgia conservadora da mama, irradiação de toda a mama e terapia sistêmica. Entretanto, foram iniciados vários estudos para validar os resultados dos estudos de referência iniciais, com uma elegibilidade alargada para incluir doentes com tumores de maiores dimensões e doentes submetidas a mastectomia. Um desses ensaios estabeleceu a não inferioridade da radioterapia axilar (ART) em relação à ALND, o que levou os clínicos a omitirem a ALND em pacientes submetidas a mastectomia com tumores SLNs positivos sempre que a descoberta de um SLN positivo levasse à indicação de radiação pós-mastectomia para a parede torácica e linfonodos regionais.
- » A SLNB é o padrão de tratamento para o estadiamento cirúrgico da axila após quimioterapia neoadjuvante (NACT) em pacientes com câncer de mama cN0 na apresentação inicial. As taxas de identificação (96%) e de falsos negativos (FNR, 6%) foram semelhantes às da cirurgia inicial. Uma vez que a doença axilar é um achado muito raro em SLNs de doentes cN0 com doença triplo-negativa e HER2-positiva após NACT, dois estudos prospectivos em curso estão investigando a segurança da omissão da SLNB neste contexto.

Cirurgia Axilar em Doentes com Câncer de Mama Axila Clinicamente Positiva

- » A FNR da SLNB em axilas cN0 pós NACT em axilas clinicamente positivas na apresentação inicial, utilizando imunohistoquímica (IHC), dupla marcação ou remoção de pelo menos três linfonodos negativos, mostrou-se inferior a 10%.
- » A dissecação axilar dirigida (TAD), que consiste na remoção selectiva de linfonodo clicado por localização guiada por imagem em combinação com SLNB, alcançou FNR ainda mais baixas. O Oncoplastic Breast Consortium (OPBC) realizou o estudo multicêntrico internacional retrospectivo de mundo real OMA em 25 centros de 11 países, no qual 478 pacientes com TAD foram comparadas com 666 pacientes com SLNB. Aos 5 anos, a recorrência axilar em toda a coorte foi rara; não houve diferença na taxa de recorrência axilar em 3 anos entre os grupos ou qualquer outro desfecho oncológico. No entanto, foram removidos menos gânglios linfáticos por TAD versus SLNB. Apesar do período de seguimento

relativamente curto, estes resultados apoiam a omissão de ALND nesta população.

- » A ALND continua sendo o padrão de tratamento em pacientes com metástases linfonodais axilares inicialmente confirmadas e doença linfonodal residual após NACT detectada por exame clínico, de imagem, ou SLNB ou TAD (no caso de linfonodos clinicamente negativos). A decisão de realizar ALND em doentes com doença nodal residual após NACT, determinada por SLNB/TAD, é atualmente apoiada pelo fato de mais de 60% destes doentes terem linfonodos positivos adicionais determinados por ALND.
- » No entanto, a controvérsia sobre a utilização de ALND versus ART aumenta à medida que o volume da doença linfonodal residual diminui, e a omissão de ALND para a doença linfonodal residual já se verifica na prática clínica. Os dados disponíveis sugerem que até um terço dos doentes com micrometástases e macrometástases residuais renunciam à ALND, e que esta minoria substancial tem aumentado ao longo do tempo, apesar da ausência de dados confirmatórios sobre a sua segurança oncológica. A heterogeneidade da prática clínica reflete-se na discordância entre os especialistas. Para a doença macrometastática residual, a maioria do painel de St. Gallen de 2023 favoreceu a ALND com ou sem ART em relação à ART isolada, enquanto esta última foi recomendada sem ALND por 40% dos membros do painel em caso de micro metástases residuais ou células tumorais isoladas (ITCs).
- » O estudo internacional retrospectivo do mundo real OPBC-05/ICARO foi apresentado em San Antonio em dezembro de 2023. Incluiu 583 doentes com ITCs residuais em 62 centros com um seguimento mediano de 3,2 anos, 182 dos quais foram submetidos a ALND e 401 não. A irradiação nodal regional (RNI) foi comum em ambos os grupos (77% no total). Não houve diferença na taxa de recorrência axilar isolada a 5 anos sem versus com ALND (1,1% versus 1,7%, P 5,7), nem houve diferença em qualquer outro desfecho oncológico, incluindo qualquer recorrência axilar e recorrência invasiva. Estes resultados não apoiam a ALND de rotina em pacientes com ITCs residuais.

Papel da Cirurgia Axilar na Doença Recorrente e no Estádio IV

- » A decisão de efetuar ou não a SLNB em doentes com recidiva local, quer na mama quer na parede torácica, e linfonodos negativos à palpação e aos estudos de imagem, é controversa. A repetição da BLNS deve, no entanto, ser considerada no caso de um presumível segundo novo câncer de mama ipsilateral que possa surgir após um período prolongado, com biologia e localização diferentes, em que a BLNS pode ter impacto na tomada de decisão primária. A ALND continua sendo indicada em doentes com metástases linfonodais detectadas clinicamente ou por imagem.
- » Três dos quatro ensaios clínicos randomizados publicados não conseguiram demonstrar uma vantagem em termos de sobrevida em doentes submetidas a terapêutica loco-regional para câncer de mama de novo em estágio IV. No entanto, o painel de peritos de St. Gallen recomendou que doentes selecionadas com doença oligometastática podem ser tratadas com intenção curativa. Além disso, houve consenso quanto ao fato de o tipo de cirurgia local e regional devam seguir padrões curativos nestas doentes.

Indicações Atuais para a Dissecção Axilar (ALND)

- » No contexto da cirurgia inicial, o câncer de mama axila positiva ou mais de dois nódulos suspeitos nos estudos de imagem e confirmação por biópsia continuam sendo indicações para a ALND.
- » As doentes com câncer de mama axila clinicamente negativa com mais de dois SLNs positivos continuam necessitando de ALND.
- » No contexto neoadjuvante, a ALND é o padrão de tratamento para a doença residual micrometastática ou macrometastática na SLNB, com base na elevada probabilidade de existência de linfonodos positivos adicionais. As únicas indicações de ALND que não dependem da resposta à NACT referem-se ao câncer de mama inflamatório ou outro câncer cT4 e à doença cN2/N3, que tradicionalmente não são considerados elegíveis para o downstaging nodal.

Prevenção e Tratamento do Linfedema

Embora qualquer cirurgia axilar tenha potenciais efeitos adversos, um dos resultados mais debilitantes da ALND é o desenvolvimento de linfedema, resultando em inchaço progressivo da extremidade superior ipsilateral. O impacto significativo que o linfedema tem na QoL após o tratamento do câncer de mama e o mecanismo multifatorial de desenvolvimento levaram à exploração de várias medidas preventivas. A lesão do sistema linfático causada pela ALND e/ou pela radiação loco-regional, leva à obstrução e acúmulo de fluido linfático no tecido. O acúmulo deste líquido intersticial proteináceo nos tecidos moles provoca lesões inflamatórias e compressão externa dos linfáticos remanescentes. Atualmente, tanto quanto sabemos, não existe tratamento curativo para a linfedema relacionado ao câncer de mama (BCRL). O tratamento conservador não cirúrgico inclui vestuário de compressão, terapia descongestiva e, frequentemente, modificações do estilo de vida. Os avanços nas técnicas microcirúrgica levaram a opções cirúrgicas que potencialmente restauram a drenagem linfática fisiológica ou reduzem o risco de desenvolvimento de linfedema com uma reconstrução linfática imediata (ILR).

Mapeamento Axilar Reverso

O mapeamento axilar reverso (ARM) é um procedimento que permite identificar os linfáticos de drenagem do braço em doentes submetidos a cirurgia axilar. O corante azul de isossulfano é injetado por via intradérmica no braço e é absorvido pelos linfáticos que drenam para a axila. O corante azul no canal linfático permite a sua identificação visual durante a dissecação. Em uma dissecação axilar, o ideal é que estes canais possam ser preservados em segurança, mas se isto não acontecer, o linfático seccionado é identificado para reconstrução imediata, através de abordagem microcirurgia (Abordagem microcirúrgica linfática preventiva de restauração (LYMPHA), também conhecida como ILR). Uma meta-análise recente, que incluiu 1.696 doentes, favoreceu a ALND com ARM em comparação com a ALND isolada na prevenção da ocorrência de linfedema (4,8% de incidência versus 18,8%, respectivamente; $P < 0,0001$). Pacientes que realizaram LYMPHA apresentaram taxas me-

nores de linfedema em compara àqueles em que o procedimento não pode ser concluído.

Cirurgia Fisiológica na Gestão do Linfedema

A anastomose linfovenosa (LVA), também conhecida como bypass linfovenoso (LVB), é um procedimento microcirúrgico realizado em extremidades com linfedema estabelecido, nas quais os vasos linfáticos são redirecionados para veias de drenagem no braço ou axila. As revisões retrospectivas da LVA no linfedema estabelecido sugerem melhorias qualitativas e quantitativas.

A transferência vascularizada de gânglios linfáticos em linfedema estabelecido (VLNT), onde os canais linfáticos já não estão disponíveis ou funcionais para o LVB, consiste na remoção do tecido linfático de um local diferente com o seu fornecimento de sangue ou pedículo vascular e coloca-o na axila através de anastomose microcirúrgica como um retalho livre. Existem vários locais doadores para o VLNT, incluindo as regiões inguinal, submentoniana, supraclavicular, e torácica lateral, bem como locais doadores intra-abdominais, como o omento e o mesentério jejunal.

O objetivo primário tanto do LVA/LVB como do VLNT é restaurar meios alternativos de drenagem linfática, embora existam várias questões relativamente às indicações e técnicas ideais, e se existe um benefício adicional se forem realizados em conjunto. É provável que a prevenção do linfedema seja mais benéfica do que a nossa capacidade de tratar ou reverter o linfedema estabelecido. As medidas preventivas de ARM e ILR, em combinação com o descalonamento da cirurgia axilar e da radiação nodal regional, são suscetíveis de melhorar os resultados relatados pelos doentes e a sobrevida.

Dose de Radiação e Fracionamento Ideais para Doentes com Câncer de Mama em 2024 e no Futuro

Nas últimas três décadas, registaram-se enormes avanços tecnológicos na radioterapia da mama, que resultaram num melhor controle do câncer e na diminuição dos efeitos secundários, sendo ambos os aspectos fundamentais para os doentes. Um sucesso particular tem sido a redução na carga da radioterapia mamária, testando a utilização de mais de 2 Gy de dose de radiação por tratamento (fração, F), permitindo a administração de uma dose de radiação biologicamente semelhante num período de tempo mais curto - hipofracionamento.

Base de Evidência para Radioterapia Hipofracionada da Mama e Linfonodal em 2024

Radioterapia de toda a mama e da parede torácica.

Historicamente, a radioterapia normofracionada da mama consistia em 50 Gy em 25F durante 5 semanas. Utilizando este esquema como controle, dois ensaios clínicos de referência forneceram provas de eficácia e segurança que alteraram a prática do tratamento radioterápico da mama inteira em 15-16F: o ensaio do Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) avaliou 42,5 Gy em 16F e o ensaio START B do Reino Unido testou 40 Gy em 15F durante 3 semanas. Após a orientação do NICE (National Institute for Health and Care) em 2008, a radioterapia de 3 semanas tornou-se o padrão de tratamento no Reino Unido para irradia-

ção da mama, da parede torácica e linfonodal. A ASTRO (American Society for Radiation Oncology) emitiu orientações para a radioterapia de 3 semanas em toda a mama em 2018.

Considerou-se improvável que o regime de 15F representasse o limite inferior do hipofracionamento da mama pelos investigadores do Reino Unido e, em 2020, foi publicado o ensaio FAST Forward do Reino Unido, que investigou 26 Gy ou 27 Gy em 5F ao longo de 1 semana em comparação com 40 Gy em 15F (1:1:1). Após um seguimento médio de 71,5 meses, foi demonstrada a não inferioridade para o desfecho primário de recidiva mamária local ipsilateral em 5 anos, com baixas taxas de recidiva de câncer ipsilateral em todos os 3 grupos. As taxas de eventos adversos relatados nos tecidos normais também foram baixas em todos os 3 grupos, mas houve um aumento estatisticamente significativo de efeitos moderados ou acentuados na mama ou na parede torácica aos 5 anos com 27 Gy (15,4%) versus 40 Gy (9,9%), enquanto nos grupos de 26 (11,9%) Gy e 40 Gy (9,9%) foram similares. Os resultados alteraram a prática em muitos países e foram incorporados em diretrizes no Reino Unido e na Europa.

Radioterapia linfonodal da mama.

O ensaio dinamarquês Breast Cancer Cooperative Group Skagen 1, relatado sob a forma de resumo em 2022, distribuiu aleatoriamente 2.946 doentes com câncer de mama nódulo-positivo entre 50 Gy em 25F durante 5 semanas e 40 Gy em 15F durante 3 semanas. Com um seguimento mediano de 3,3 anos, a radioterapia nodal de 3 semanas não foi associada a um aumento do linfedema do braço ipsilateral (parâmetro de avaliação primário) em comparação com a radioterapia nodal de 5 semanas. Em 2023, o ensaio HypoG-01 UNICANCER de radioterapia locorregional hipofracionada da mama, que utilizou o mesmo calendário de ensaios e o mesmo parâmetro de avaliação primário que o Skagen-1 (controle de 50 Gy em 25F ao longo de 5 semanas), foi apresentado sob a forma de resumo, demonstrando a não inferioridade na taxa cumulativa de linfedema do braço ipsilateral. O subestudo nodal FAST-Forward deverá ser apresentado em 2024, testando a radioterapia nodal de 1 semana (excluindo a irradiação da cadeia mamária interna) com um resultado primário de inchaço do braço ipsilateral comunicado pelo paciente. Os resultados descritivos provisórios foram apresentados sob a forma de resumo em 2022 e foram tranquilizadores. O Consenso da ESTRO afirma que deve ser proposto hipofracionamento moderado (15F) para a irradiação nodal e que o ultrafracionamento (5F) não deve ser proposto como padrão de tratamento, enquanto se aguardam mais dados dos ensaios em curso.

Outra vertente de investigação é se a irradiação nodal pode ser omitida em alguns subgrupos de doentes com linfonodos positivos. Os resultados do ensaio NRG Oncology/ NSA-BP B-51/RTOG 1304, comunicados sob a forma de resumo em 2023, sugerem que essa estratégia pode ser segura para os doentes que se convertem de linfonodo positivo em linfonodo negativo após a NACT e estão em curso outros ensaios que irão aumentar a evidência. Outro ensaio de recrutamento (Canadian Cancer Trials Group MA39, identificador ClinicalTrials.gov: NCT03488693) irá avaliar se a RT nodal pode ser omitida com segurança em doentes com pontuações de baixo risco com base no Oncotype Dx. Base de evidências para o reforço mamário integrado simultâneo hipofracionado em 2024.

O reforço do leito tumoral da mama é considerado para as doentes que têm um risco superior à média de recidiva do câncer de mama ipsilateral, uma vez que foi demonstrado que reduz o risco de recidiva local, mas não se traduz num benefício para a sobrevida do câncer de mama. Os reforços da mama têm sido normalmente realizados sequencialmente após a radioterapia da mama total, mas isto aumenta o número total de consultas de tratamento para as doentes. Paralelamente aos ensaios hipofracionados de mama total/parede torácica, foram desenvolvidos ensaios de reforço integrado simultâneo (SIB), em que técnicas complexas de radioterapia administram uma dose mais elevada no leito tumoral e simultaneamente administram uma dose padrão em toda a mama. O ensaio IMPORT HIGH do Reino Unido distribuiu aleatoriamente 2.617 doentes que necessitavam de um boost por duas doses SIB experimentais de 48 Gy ou 53 Gy em 15F, em comparação com um grupo de controle sequencial de 16 Gy em 8F após 40 Gy em 15F em toda a mama. Num seguimento médio de 74 meses, a taxa de recorrência do tumor mamário ipsilateral a 5 anos foi inferior aos 5% inicialmente previstos em todos os grupos. Demonstrou-se que não havia vantagem na escalada da dose de reforço e que o SIB utilizando pequenos volumes de reforço direcionados é seguro com uma toxicidade do tecido normal semelhante ou reduzida com 48 Gy. Isto é recomendado como um padrão de tratamento na quarta edição do documento de fracionamento da dose de radioterapia do Royal College of Radiologists do Reino Unido. O ensaio NRG Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1005 foi apresentado sob a forma de resumo e investigou o SIB de 48 Gy utilizando volumes de boost ligeiramente maiores. Este estudo relatou a não inferioridade para o controle local com perfis de toxicidade semelhantes para o SIB e o boost sequencial.

Hipofracionamento da Mama para Além de 2024 - Visão de que Todas as Técnicas de Radiação da Mama Podem Ser Administradas em 1 Semana

Combinando os conhecimentos do FAST-Forward e do IMPORT HIGH, teoricamente, deveria ser possível efetuar um boost de 1 semana utilizando a técnica SIB, que é segura e eficaz. No entanto, são necessárias provas de nível 1 antes de se poder alterar a prática de rotina. O FAST-Forward Boost RCT, atualmente em fase de preparação, utilizará novamente um desenho de ensaio com três grupos, em que dois níveis de dose de teste estimam os limites inferior e superior de uma dose biologicamente equivalente utilizada no grupo de controle. Esta modelação coloca a hipótese de que o SIB de 1 semana de 30 Gy ou 31 Gy em 5F (com 26 Gy em 5F para toda a mama) tem maior probabilidade de ser equivalente ao tratamento padrão de 48 Gy/15 F/3 semanas (com 40 Gy em 15F para toda a mama); e o desenho de ensaio proposto fornece uma forma eficiente de triangular entre doses de SIB de 1 semana (5F) para identificar a que é mais equivalente a 48 Gy/15F. Este ensaio também oferece a oportunidade de testar 26 Gy em 5F em pacientes submetidos a radioterapia para a cadeia mamária interna.

Outros ensaios de recrutamento relevantes que testam esquemas de 1 semana incluem o ensaio indiano HYPOR- Adjuvant RCT (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03788213), que testa 26 Gy em 5F para a mama/parede torácica (com/sem nódulos) versus 40 Gy em 15F; são permitidas as técnicas SIB e de reforço sequencial. O ensaio canadense RHEAL (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04228991) está testando de forma semelhante 26 Gy em radioterapia loco-regional 5F em doentes com linfonodos positivos, utilizando boosts se-

quenciais. Após as análises primárias destes ensaios, prevê-se que todas as doentes com câncer de mama que recebam RT possam receber um tratamento de 1 semana, com amplos benefícios para as doentes e para os sistemas de saúde.

Este estudo centra-se nas evidências atuais e nas abordagens emergentes para personalizar o tratamento loco-regional de doentes com câncer de mama. Embora não aborde a cirurgia e a reconstrução da mama, servirá de guia para adaptar a cirurgia axilar, aumentar a cirurgia linfática e implementar a radioterapia hipofraccionada baseada na evidência.

Weber WP, Hanson SE, Wong DE, Heidinger M, Montagna G, Cafferty FH, Kirby AM, Coles CE. Personalizing Locoregional Therapy in Patients With Breast Cancer in 2024: Tailoring Axillary Surgery, Escalating Lymphatic Surgery, and Implementing Evidence-Based Hypofractionated Radiotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024 Jun;44(3):e438776.

doi: 10.1200/EDBK_438776. PMID: 38815195.



Dr. Rodrigo De Jesus Lenharte

2º Secretário da SBM-SC (triênio 2023 – 2025)