

Axillary dissection for low-volume nodal involvement after neoadjuvant therapy in breast cancer: multicentre AXSANA cohort study

Dissecção axilar para envolvimento nodal de baixo volume após terapia neoadjuvante no câncer de mama: estudo multicêntrico da coorte AXSANA

Autor: Thorsten Kühn

Embora a biópsia do linfonodo sentinela (SLNB) tenha substituído a dissecção do linfonodo axilar (ALND) para pacientes inicialmente sem metástase linfonodais, havia preocupações quanto à segurança da SLNB para mulheres com metástase clinicamente comprovada nos linfonodos que passaram a apresentar negatividade nos linfonodos após a NACT, devido a uma taxa inaceitavelmente alta de falsos negativos (FNR) >10%. Portanto, o procedimento SLNB foi refinado com a marcação e remoção adicional do linfonodo metastático comprovado por biópsia (linfonódulo alvo (TLN)). Essa combinação, denominada dissecção axilar direcionada (TAD), e uma SLNB removendo mais de dois SLNs e/ou usando traçadores duplos, é atualmente amplamente aceita como substituta da ALND como procedimento cirúrgico de estadiamento nessas pacientes.

A dissecção completa dos gânglios linfáticos axilares (cALND) é frequentemente recomendada para pacientes com células tumorais isoladas (ITCs) ou micrometástases no linfonodo sentinela (SLN) ou linfonodo alvo (TLN) para avaliar a carga tumoral nodal definitiva após quimioterapia neoadjuvante (NACT), porém o impacto clínico e o tratamento da doença residual nos SLNs e/ou TLNs são atualmente objeto de debate. Os resultados do ensaio prospectivo randomizado Alliance A11202 (NCT01901094), que compara o efeito terapêutico da ALND completa (cALND) com a radioterapia (RT) em pacientes com doença nodal clinicamente oculta após NACT, ainda estão pendentes. Entretanto, os cirurgiões estão cada vez mais abandonando a cALND com base no conjunto de evidências retrospectivas que questionam o benefício terapêutico da cALND quando a RT nodal está planejada. Especificamente em pacientes com envolvimento linfonodal de baixo volume após NACT, ou seja, células tumorais isoladas (ITCs) ou micrometástases no SLN/TLN (ypN0i+(SLN/TLN) ou ypN1mi(SLN/TLN)).

Uma vantagem importante da NACT é a avaliação em tempo real da resposta tumoral na mama e nos gânglios linfáticos, bem como a opção de melhorar a sobrevida livre de eventos ou mesmo a sobrevida global em alguns subgrupos por meio de tratamento sistêmico pós-NACT adaptado ao risco. Neste contexto, a cirurgia desempenha um papel importante como ferramenta de diagnóstico para identificar pacientes com doença residual clinicamente oculta na mama ou na axila. Pacientes

Clube da Mama | Artigo do mês

GRUPO DE ESTUDOS DA SBM/SC

nos quais não é possível alcançar uma pCR ou aqueles com doença residual elevada se beneficiam de tratamento sistêmico adicional.

Vários estudos encontraram metástases linfonodais adicionais na cALND em até 30% das pacientes com ITCs no SLN/TLN e em 59% entre aquelas com micrometástases, indicando uma proporção muito maior de envolvimento não SLN/TLN do que no cenário de cirurgia inicial (12-20%).

O objetivo deste estudo foi investigar a atualização do estágio N através da cALND em pacientes com metástases de baixo volume no SLN/TLN após NACT a partir do estudo de coorte prospectivo, internacional e multicêntrico AXSANA. O ensaio AXSANA (AXillary Surgery After NeoAdjuvant)/EUBREAST 03 (R) (NCT04373655) é um estudo de coorte prospectivo, internacional e multicêntrico, iniciado e conduzido pela European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST e.V.) e apoiado pela EUBREAST ETS e pelo grupo de estudo AGO B (AGO-B-053). O estudo é não intervencionista e compara diferentes procedimentos cirúrgicos de estadiamento axilar (SLNB, TAD, biópsia TNL (TLNB) ou ALND) em pacientes que passam de um estado cN+ para ycN- após NACT.

Entre junho de 2020 e março de 2024, 5.329 pacientes foram recrutados para o estudo AXSANA em 288 centros de estudo em 26 países. Todos os pacientes apresentavam linfonodos axilares clinicamente envolvidos e foram tratados com pelo menos quatro ciclos de NACT. Destes, 2.194 pacientes que passaram de axila clinicamente positivo para clinicamente negativa realizaram SLNB, TAD ou TLNB e 1.238 (56,4%) converteram-se em ypN0(SLN/TLN). Cinquenta e um (2,3%) pacientes apresentaram ITCs residuais no SLN e/ou TLN (ypN0i +(SLN/TLN)), 153 (7,0%) apresentavam micrometástases residuais (ypN1mi(SLN/TLN)) e 713 (32,5%) apresentavam macrometástases ($\geq$ ypN1a(SLN/TLN)). A classificação ypN(SLN/TLN) não foi clara em 39 pacientes (1,8%). Dos 917 pacientes com doença nodal residual no SLN e/ou TLN, a cALND foi realizada em 633 (69,0%): 546 de 713 (76,6%) com envolvimento macrometastático do SLN/TLN, 71 de 153 (46,4%) com envolvimento micrometastático do SLN/TLN e 16 de 51 (31,4%) com ITCs. Foi determinada a associação entre o estágio N final, a resposta tumoral patológica na mama e o impacto clínico da cALND nas decisões de tratamento pós-NACT.

Foi detectada doença nodal adicional em 267 de 546 (48,9%) pacientes com envolvimento macrometastático do SLN/TLN, 28 de 71 (39,4%) com ypN1mi(SLN/TLN) e 3 de 16 (18,8%) com ypN0i +(SLN/TLN).

Entre os 16 pacientes que apresentavam ypN0i+(SLN/TLN) seguido de cALND, foi encontrado envolvimento nodal adicional em 3 pacientes (18,8%); 1 paciente apresentava um nódulo positivo não SLN/TLN detectado por cALND e 2 pacientes apresentavam dois nódulos positivos não SLNs/TLNs detectados por cALND. A carga nodal adicional consistiu em ITCs em dois pacientes. **Apenas 1 paciente apresentou doença macrometastática e foi reclassificado de ypN0i+ para ypN1a e o mesmo apresentou doença residual na mama e, portanto, o aumento do estágio linfonodal não teve impacto nas decisões de tratamento pós-NACT.**

Entre 71 pacientes que tiveram ypN1mi (SLN/TLN) seguido de cALND, foi identificado envolvimento linfonodal adicional em 28 indivíduos (39,4%). Desses, 13 pacientes apresentaram 1 linfonodo positivo adicional, 7 pacientes apresentaram dois linfonodos positivos adicionais e 8 pacientes apresentaram três ou mais linfonodos não SLNs/TLNs envolvidos. **Estes consistiram em ITCs em**

Clube da Mama | Artigo do mês

GRUPO DE ESTUDOS DA SBM/SC

1 (1,4%) paciente, micrometástases em 17 (23,9%) pacientes e macrometástases em 10 (14,1%) pacientes. Nenhum destes pacientes apresentou pCR na mama e, portanto, o aumento do estágio linfonodal não teve impacto nas decisões de tratamento pós-NACT.

Ao relacionar a resposta nodal com a resposta mamária, observou-se que 74,6% das pacientes com envolvimento micrometastático do SLN/TLN apresentavam doença invasiva residual na mama. Embora uma paciente tenha sido reclassificada de ypN1mi (SLN/TLN) para ypN1a pela cALND, o estágio N atualizado não se traduziu em nenhuma modificação no tratamento sistêmico, uma vez que pacientes com pCR mamária (25,4%) e ypN1mi (SLN/TLN) já são identificadas como não pCR e potenciais candidatas a tratamento pós-neoadjuvante, se indicado.

Alguns pacientes são elegíveis para tratamento adicional devido à elevada carga tumoral residual após a NACT. Isso está relacionado ao tratamento com abemaciclib em pacientes com doença luminal e mais de três linfonodos envolvidos, de acordo com o estudo monarchE. No entanto, a aprovação do ribociclib, de acordo com dados do estudo NATALEE, torna supérflua a avaliação da carga nodal adicional após a NACT para a seleção de pacientes candidatas ao tratamento com inibidores da cinase dependente de ciclina 4 e 6 (CDK4/6). Portanto, uma atualização do estágio N por cALND não modifica as decisões de tratamento endócrino adjuvante. De acordo com o ensaio OlympiA, pacientes com tumores luminais e uma mutação BRCA que têm uma pontuação CPS + EG superior a dois após NACT beneficiam-se do olaparibe após NACT. No presente estudo, apenas 1 paciente (1,4%) dos 71 pacientes com ypN1mi(SLN/TLN) foi reclassificado de uma pontuação CPS + EG de dois para três pela cALND. Considerando que apenas 5% dos pacientes com tumores luminais apresentam uma mutação germinativa BRCA1/2, a cALND de rotina parece ser um tratamento excessivo na grande maioria dos pacientes. Além disso, a aprovação do olaparibe é independente da pontuação CPS + EG e permite o tratamento de todos os pacientes com doença luminal com nódulos positivos tratados com NACT.

É improvável que o cALND forneça informações clinicamente significativas para modificar o tratamento sistêmico adicional em pacientes com câncer de mama inicialmente com linfonodos positivos e baixa carga tumoral nos linfonodos sentinelas e/ou linfonodos axilares, apesar da alta taxa de doença adicional não detectada. Isso se aplica a todas as pacientes com ypN0i+(SLN/TLN), independentemente da resposta mamária, e a todas as pacientes com ypN1mi(SLN/TLN) e pCR mamária. Muito poucas pacientes com não pCR na mama podem ser identificadas como beneficiárias de tratamento adicional devido à alta doença axilar residual. As decisões de RT adjuvante só são modificadas no caso raro de um upgrade do estágio N de ypN0i+ para ypN1, enquanto os volumes-alvo da RT não são afetados pela carga linfonodal em pacientes yN+. A ALND terapêutica ainda deve ser considerada como o padrão de tratamento para pacientes com SLN e/ou TLN positivos após NACT. No entanto, se o ensaio Alliance A11202 confirmar a não inferioridade da RT em comparação com a cALND no que diz respeito ao controle locorregional, os pacientes com envolvimento de baixo volume de SLN/TLN não devem ser submetidos à cALND para fins diagnósticos.

REFERÊNCIA:

Kühn T, Banys-Paluchowski M, Ditsch N, Stickeler E, Hauptmann M, Schroth J, Karadeniz Cakmak G, Hahn M, Thill M, Reimer T, Fröhlich S, Schmidt E, Wihlfahrt K, Berger T, Basali T, Ruf F, Rief A, Lux MP, Kolberg HC, Rubio IT, Gasparri ML, Kontos M, Bonci EA, Niinikoski L, Murawa D, Pinto D, Peintinger F, Schlichting E, Nina H,

Valiyeva Qanimat H, Vanhoeij M, Rebaza LP, Aktas Sezen B, Jursik K, Kadayaprath G, Dostalek L, Kothari A, Perhavec A, Ivanov T, Zippel D, Thongvitokomarn S, Gurleyik MG, Watermann D, Porphiglia M, Lebeau A, Di Micco R, Gentilini OD, de Boniface J, Hartmann S; AXSANA Study Group. Axillary dissection for low-volume nodal involvement after neoadjuvant therapy in breast cancer: multicentre AXSANA cohort study. Br J Surg. 2025 Sep 2;112(9):znaf180. doi: 10.1093/bjs/znaf180. PMID: 40966675.



AUTOR:

Dr. Marcelo Prade

Membro da Comissão Científica da regional de Santa Catarina (triênio 2026 – 2028); Mastologista do corpo clínico do CEPON e preceptor da Residência em Mastologia da instituição. Professor e preceptor do ambulatório de Mastologia da UNISUL. Atua também como mastologista nas clínicas SOMA e CEOF.