



16

Princípios básicos de radioterapia mamária



1. INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama é um modelo de cuidado multidisciplinar que inclui a radioterapia como um dos principais pilares da assistência oncológica. O tratamento com radiação ionizante está presente em grande parte dos cenários adjuvantes de pacientes submetidos à cirurgia conservadora ou à mastectomia, estratégias ablativas no controle de oligometástases ou de oligoprogressão e na palição de casos avançados.

2. PRINCÍPIOS DE RADIOBIOLOGIA

O efeito biológico desejado na radioterapia é a perda da capacidade reprodutiva da célula neoplásica, por meio da transferência de energia para o tecido com o uso das radiações ionizantes. A célula lesada pode entrar em apoptose (morte celular programada) ao ter sua síntese proteica prejudicada ou morrer, posteriormente, durante o processo de mitose (indiretamente pela quantidade de DNA biologicamente inviável para a replicação). Assim, o efeito da radiação com as energias utilizadas clinicamente não ocorre de imediato. A unidade de medida utilizada na prática clínica é o Gray (Gy).

Todas as células possuem a habilidade de reparar parte do dano ao DNA causado pela radiação. O tratamento com radioterapia se baseia na capacidade de recuperação das células normais ao dano subletal ao DNA de maneira muito mais efetiva do que as células tumorais. Nestas últimas, observamos o comprometimento dos mecanismos de reparo. Como a habilidade de reparo celular ao DNA superior das células normais pode ser perdida com o aumento de dose por fração (maior quantidade de danos letais, por meio de duplas quebras nas fitas do DNA), entra em cena o conceito do fracionamento. Doses de radiação menores por fração de 1,8Gy a 2Gy por dia exploram justamente esse limiar entre as falhas nos mecanismos de reparo das células tumorais e a capacidade de regeneração das células normais.

O fracionamento da dose de radiação se baseia nos seguintes princípios radiobiológicos:

Reparo do dano subletal: permite que as células normais reparem o dano causado pela radiação;

Repopulação: permite que as células se repopulem para recompor o tecido, com maior capacidade por parte dos tecidos normais em comparação aos tumorais;

Reoxigenação: permite que tecidos hipóxicos, normalmente mais profundos, sejam reoxigenados no decorrer das frações à medida que camadas superficiais sofram seu dano;

Redistribuição no ciclo celular: a radiosensibilidade celular é maior durante a fase de mitose do que durante a interfase. Ao eliminar clones em fases mais sensíveis (M e G2), ocorre um recrutamento de células que se encontram em fases resistentes à radiação (S e G1). Na redistribuição do ciclo, as células recrutadas novamente à mitose estarão, então, mais sensíveis ao tratamento durante a próxima fração.

O efeito da radioterapia é cumulativo, ou seja, as células demoram a demonstrar o efeito biológico da radiação e, a cada sessão aplicada, mais células demonstrarão os efeitos nas próximas horas ou dias. De modo geral, os tumores com proliferação rápida demonstrarão o efeito mais rapidamente, em horas ou dias, e os tumores com proliferação lenta demonstrarão o efeito após tempo prolongado, em semanas, meses ou até anos.

Os órgãos e tecidos saudáveis adjacentes possuem doses e volumes de tolerância ao dano tardio pela radiação que devem ser respeitados para evitar toxicidade tardia permanente. A dose total e a técnica de irradiação, então, levam em consideração o risco de o tecido desenvolver complicações tardias relacionadas ao tratamento.

3. INDICAÇÕES DE RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA

» CENÁRIOS E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Não há indicação para radioterapia adjuvante. Não há indicação formal de ampliação de margens, se as margens estiverem comprometidas. Discutir radioterapia adjuvante em variante pleomórfica (histologia desfavorável), dependendo de outros fatores associados.



Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Considerar *boost* se: margens positivas; idade ≤ 50 anos; ou componente de alto grau (GN3) associado¹. Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral, se tecnicamente viável).

Mesmo para as pacientes consideradas de baixo risco (GN1-2, tumores $\leq 2,5$ cm e > 2 mm de margens), a radioterapia diminui a recorrência local em cerca de 64%, sendo quase metade das recidivas na forma invasiva (RTOG 9804)². OncoType DCIS Score pode ser utilizado em casos selecionados para estratificar o risco de recidiva local e auxiliar na decisão terapêutica (Low DCIS Score 0-38).

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2 pN0 ou pN1mic

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Nesse contexto, somente a mama deverá ser contemplada no volume de tratamento (inclusive em casos de pN1mic). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivo sem possibilidade de ampliação), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) associado ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral se tecnicamente viável) ou margens exíguas (< 2 mm) para componente *in situ* em casos selecionados. Considerar radioterapia pós-mastectomia se presença de fatores de mau prognóstico, como: idade ≤ 50 anos; alto grau (GH3); tumor ≥ 4 cm; ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia após cirurgia conservadora diminui em 48% a recidiva local e em 18% o risco de morte por câncer de mama. Há diminuição de uma morte a cada quatro recorrências evitadas³. Em pacientes com mais de 65 anos, RH positivo, com tumores de até 3cm de tamanho e margens negativas, a radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora não impacta em sobrevida global (SG), mas diminuiu a recidiva local de 9,8% para 0,9% em dez anos⁴. Nesse contexto, considerando uma paciente com expectativa de vida abaixo de dez anos, pode-se discutir a omissão da radioterapia após cirurgia conservadora.

Recentemente apresentado na ASCO de 2022, o estudo prospectivo de braço único LUMINA reportou recidiva local de apenas 2,3% em cinco anos para

mulheres com mais de 55 anos, pT1pN0, GH1-2, luminais A (Ki-67 $\leq$ 13,25%) e margens livres que recebiam apenas hormonioterapia após cirurgia conservadora. O *follow-up* curto e o desenho do estudo limitam suas conclusões, mas pode ser discutido em casos individualizados.

Por último, inúmeros estudos em andamento têm utilizado ferramentas genômicas para selecionar as pacientes com menor risco de recidiva e omitir a radioterapia com mais segurança, tais como DEBRA (OncoType DX RS $\leq$ 18) e EXPERT (PAM50 $\leq$ 60). Apesar das tentativas de omissão de radioterapia nesse cenário, os novos regimes de hipofracionamento e ultra-hipofracionamento trazem conveniência e praticidade, mantendo elevados níveis de controle local e baixos índices de morbidade.

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2pN1 (um a três linfonodos positivos)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora. A inclusão de drenagens linfáticas deve ser personalizada como, por exemplo, incluir todas as drenagens axilares e de fossa supraclavicular em casos de esvaziamento cirúrgico não realizado⁵. Considerar incluir níveis axilares II-III, de fossa supraclavicular $\pm$ mama interna, se houver a combinação de fatores de risco adversos, tais como: idade $\leq$ 50 anos, tumor $\geq$ 4cm, grau histológico 3, invasão linfática positiva, dois linfonodos positivos, presença de extensão extracapsular ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivos, sem possibilidade de ampliação), idade $\leq$ 50 anos, componente de alto grau (GH3) ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia adjuvante exclusivamente em parede torácica ou em mama reconstruída após a mastectomia, nesse cenário, será mais bem definida após a publicação do SUPREMO Trial e o benefício da radioterapia em drenagens

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

