

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Extensão do comprometimento axilar após biópsia de linfonodo  
sentinela positivo nas pacientes com câncer de mama operadas no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre**

Vivian Fontana

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Extensão do comprometimento axilar após biópsia de linfonodo  
sentinela positivo nas pacientes com câncer de mama operadas no Hospital  
de Clínicas de Porto Alegre**

Vivian Fontana

Orientador: Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús  
Coorientadora: Profa. Dra. Andréa Pires Souto Damin

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

**AGRADECIMENTOS**A todos os mestres que ao longo dos anos de formação sempre foram exemplos de dedicação e de incansável busca pelo conhecimento.

Ao Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús pela confiança e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado.

À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss pela disponibilidade, por todos ensinamentos e pela colaboração inestimável.

Ao Prof. Dr. Edson Capp pela paciência, pelo incentivo e pela perseverança na conclusão desse trabalho.

À Profa. Dra. Andrea Pires Souto Damin pelos esclarecimentos e pela objetividade.

Aos pacientes por serem o verdadeiro resultado de todo o nosso empenho.

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AGRADECIMENTOS .....                                                                                                                                                                   | 3  |
| SUMÁRIO.....                                                                                                                                                                           | 4  |
| LISTA DE FIGURAS .....                                                                                                                                                                 | 5  |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                                                                                                                                             | 6  |
| RESUMO.....                                                                                                                                                                            | 8  |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                         | 10 |
| INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                                       | 12 |
| REVISÃO DA LITERATURA .....                                                                                                                                                            | 15 |
| 1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....                                                                                                                          | 15 |
| 2 Mapa conceitual .....                                                                                                                                                                | 16 |
| 3 Evolução histórica do linfonodo sentinela.....                                                                                                                                       | 18 |
| 4 Importância do linfonodo sentinela no câncer de mama .....                                                                                                                           | 18 |
| 5 Mudança de cenário na conduta do linfonodo sentinela positivo .....                                                                                                                  | 26 |
| JUSTIFICATIVA .....                                                                                                                                                                    | 28 |
| OBJETIVO PRINCIPAL.....                                                                                                                                                                | 29 |
| REFERÊNCIAS.....                                                                                                                                                                       | 30 |
| ARTIGO - Extensão do comprometimento axilar após biópsia de linfonodo sentinela<br>positivo nas pacientes com câncer de mama operadas no Hospital de<br>Clínicas de Porto Alegre ..... | 36 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                                                                                                                                             | 70 |
| PERSPECTIVAS.....                                                                                                                                                                      | 71 |

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Fluxograma do Estudo

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                |                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>AD</b>      | Axillary dissection                                 |
| <b>BCS</b>     | Brest conservative surgery                          |
| <b>BLNS</b>    | Biópsia de Linfonodo Senti                          |
| <b>CCM</b>     | Cirurgia conservadora de mama                       |
| <b>CDI</b>     | Carcinoma ductal invasor                            |
| <b>CDI-SOE</b> | Carcinoma ductal invasor sem diferenciação especial |
| <b>CIE</b>     | Componente intra ductal extenso                     |
| <b>CLI</b>     | Carcinoma lobular invasor                           |
| <b>CLTI</b>    | Células tumorais isoladas                           |
| <b>cN0</b>     | Axila clinicamente negativa                         |
| <b>EA</b>      | Esvaziamento axilar                                 |
| <b>HCPA</b>    | Hospital de Clínicas de Porto Alegre                |
| <b>IHQ</b>     | Imunohistoquímica                                   |
| <b>ILV</b>     | Invasão linfovascular                               |
| <b>LND</b>     | Linfonodo                                           |
| <b>LNS</b>     | Linfonodo sentinela                                 |

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| <b>MacroMTX</b> | Macro metástase            |
| <b>MicroMTX</b> | Micro metástase            |
| <b>Mm</b>       | Milímetros                 |
| <b>MTX</b>      | Metástase                  |
| <b>RE</b>       | Receptor de estrógeno      |
| <b>RP</b>       | Receptor de progesterona   |
| <b>SLN</b>      | Sentinel lymph node        |
| <b>SLNB</b>     | Sentinel Lymph Node Biopsy |

## RESUMO

**Introdução:** o *status* dos linfonodos axilares permanece um dos mais importantes fatores prognósticos no carcinoma de mama em estágios iniciais, além de definir o uso de terapias complementares. A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) surgiu com a finalidade de estadiar a axila com o mínimo de morbidade, tendo como objetivo a identificação e o estudo patológico do primeiro linfonodo axilar proveniente da drenagem linfática da mama. Pacientes com axila clinicamente negativa têm indicação de biópsia de linfonodo sentinela como método de estadiamento da axila, e quando o resultado era positivo para metástase recomendava-se o esvaziamento axilar. Por recomendação do ACOSOG Z0011, o esvaziamento axilar (EA) após uma biópsia de linfonodo sentinela positivo não é necessário. Esse estudo demonstrou não haver benefício em realizar o EA na presença de LNS positivo na sobrevida global ou na sobrevida livre de doença.

**Objetivos:** Avaliar a taxa de recidiva e morte em pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama e BLNS positiva com posterior esvaziamento axilar no Hospital de Clínicas de Porto Alegre; e, como objetivo secundário, avaliar as características clínicas e patológicas dessa população. **Método:** foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, incluindo pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama invasor submetidas à cirurgia conservadora da mama e BLNS, cujo resultado foi positivo para presença de metástases, e foram submetidas ao EA o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. **Resultados:** foram incluídas 144 pacientes submetidas à biópsia de linfonodo sentinela e CCM; 33 tiveram o achado de biópsia de linfonodo sentinela positivo para metástase, e dessas 33 pacientes

restaram 27 para análise dos dados. A taxa de sucesso na identificação do LNS foi de 0,96. A idade média das pacientes foi de 53,8 anos, o número de LNS ressecados foi de 1,6 por paciente; a média do tamanho tumoral foi de 2,3 cm. Seis pacientes apresentaram doença axilar residual correspondendo a 22,2% da amostra e tiveram um risco relativo de morte de 3 vezes mais para aquelas sem doença axilar residual e 50% a mais de desenvolvimento de metástases. **Conclusão:** O comprometimento axilar é importante fator no prognóstico das pacientes com câncer de mama, quanto maior o comprometimento da axilar pior será o desfecho de sobrevida livre de doença e de morte. Acreditamos que se pode aplicar a conduta do ACOSOG Z0011 também nas pacientes do HCPA devido à alta sensibilidade do método no nosso meio.

**Palavras-chave:** biópsia de linfonodo sentinela, câncer de mama, cirurgia conservadora da mama, esvaziamento axilar.

## ABSTRACT

**Introduction:** The status of axillary lymph nodes remains one of the most important prognostic factors in breast carcinoma in the early stages, in addition it helps to defining the use of complementary therapies. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was developed with the purpose of staging the axilla with minimal morbidity, aiming at the identification and pathological study of the first axillary lymph node from the lymphatic drainage of the breast. Patients with clinically negative lymph node have indication of SLNB as a method of axillary staging, and with a positive finde for metastasis the axilar clereance was performed. Nowadays, due to the ACOSOG Z0011 Study, the axillary dissection (AD) after a positive SLNB for metastasis was put in check. This estudy have as a result no difference in global survive ou disease free survive if ALND was not performed in a positive SLNB. In the present study, we intend to evaluate the clinical and histopathological characteristics of patients submitted to breast conservative surgery and sentinel lymph node biopsy with a positive result for metastasis. **Main objective:** Evaluate the rate of recurrence and death in patients submitted to conservative breast surgery and BLNS with posterior axillary emptying at Hospital de Clínicas, Porto Alegre. It is a secondary objective to evaluate the clinical and pathological characteristics of this population. **Material and Methods:** A retrospective cohort study was performed, including 144 patients diagnosed with invasive breast carcinoma submitted to conservative breast surgery and SLNB, whose results were positive for metastases, and were submitted to AD, at the Mastology Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), from January 2004 to December 2008. **Results:** Of 144 patients submitted to SLNB

and BCS, 33 had SLNB positive for metastasis, of these 33 patients remained 27 for data analysis. The success rate in LNS identification was 0.96. The mean age of the patients was 53.8 years, the number of resected SLN was 1.6 per patient; The mean tumor size was 2.3 cm. Six patients had residual axillary disease corresponding to 22.2% of the sample and had a relative risk of death of 3 times more for those without residual axillary disease and 50% more for the development of metastases.

**Conclusion:** Axillary involvement is an important factor in the prognosis of patients with breast cancer, and the greater the axillary impairment, the worse the disease-free survival outcome and death. We believe that the ACOSOG Z0011 trial can also be applied to HCPA patients who meet the inclusion criteria for this purpose, due to the high sensitivity of the method in our environment.

**Keywords:** sentinel lymph node biopsy, breast cancer, conservative breast surgery, axillary dissection

## INTRODUÇÃO

A presença de doença tumoral nos linfonodos axilares caracteriza fator prognóstico crucial e um preditor da terapêutica sistêmica no câncer de mama, fato bem estabelecido ao longo de décadas de tratamento dedicados à cura dessa doença (1).

A pesquisa do primeiro gânglio linfático a receber a drenagem linfática da mama, o linfonodo sentinela (LNS), está indicada em pacientes com axila clinicamente negativa ao exame físico já no momento da consulta inicial (2).

A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) tem a finalidade de estadiar a axila com o mínimo de morbidade possível, e seu objetivo é a identificação e o estudo anatomopatológico para pesquisa de doença neoplásica no primeiro linfonodo axilar proveniente da drenagem linfática da mama (2, 3). Atualmente sabe-se que a biópsia de linfonodo sentinela negativa para neoplasia tem o poder de prever com segurança o *status* dos demais linfonodos axilares; e isso representa, portanto, ao resultado negativo para neoplasia da biópsia de linfonodo sentinela a garantia de não se realizar a cirurgia de linfadenectomia axilar (4, 5).

Nas pacientes com resultado da biópsia de linfonodo sentinela positiva para neoplasia preconiza-se a realização do esvaziamento axilar (EA), que inclui a retirada dos gânglios linfáticos da axila em seus três níveis anatômicos (6), as principais diferenças da biópsia de linfonodo sentinela são o aumento do tempo cirúrgico, a maior morbidade e os riscos de complicações (6).

Posteriormente ao Estudo ACOSOG Z0011 (7), realizado em 2010, efetuar o esvaziamento axilar (EA) após uma BLNS positiva para metástase foi posto em xeque. Esse estudo randomizado avaliou 813 pacientes, comparando somente a realização de BLNS ou biópsia seguida de linfadenectomia axilar em pacientes com até 3 (três) linfonodos positivos para neoplasia. Após um tempo médio de 6,3 anos de seguimento, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de recorrência local ou regional verificável no controle do câncer de mama.

Existem diversas críticas a esse estudo que interrogam sua aplicabilidade: sua investigação não alcançou o número planejado de 1.900 pacientes, além de estar representado em sua maioria por tumores iniciais de baixa agressividade (diâmetro médio de 1,7 cm), com a maioria de mulheres na pós-menopausa (65%) e com idade média de 61 anos no momento do diagnóstico. O grupo linfonodo sentinela teve uma alta incidência de micrometástases (metástases no linfonodo menores que 2 mm), 44,8% *versus versus* 37,5% no grupo esvaziamento, o que representa menor agressividade tumoral no grupo com biópsia de linfonodo sentinela. A média do tamanho tumoral foi de 1,7 cm. Contudo, de modo geral, essa população do ACOSOG parece representar uma amostra de baixo risco e bom prognóstico (8, 9).

Por seus resultado, não há consenso em omitir a realização do esvaziamento axilar, ainda sendo um tópico em discussão e que deve ser avaliado dentro do contexto de cada centro dedicado ao tratamento das pacientes com câncer de mama. Ao redor do mundo existem diversos estudos em andamento para responder

a essa questão e que pretendem minimizar as críticas do ACOSOG Z0011, sendo que em sua maioria, ainda estão em fase de recrutamento (10-12).

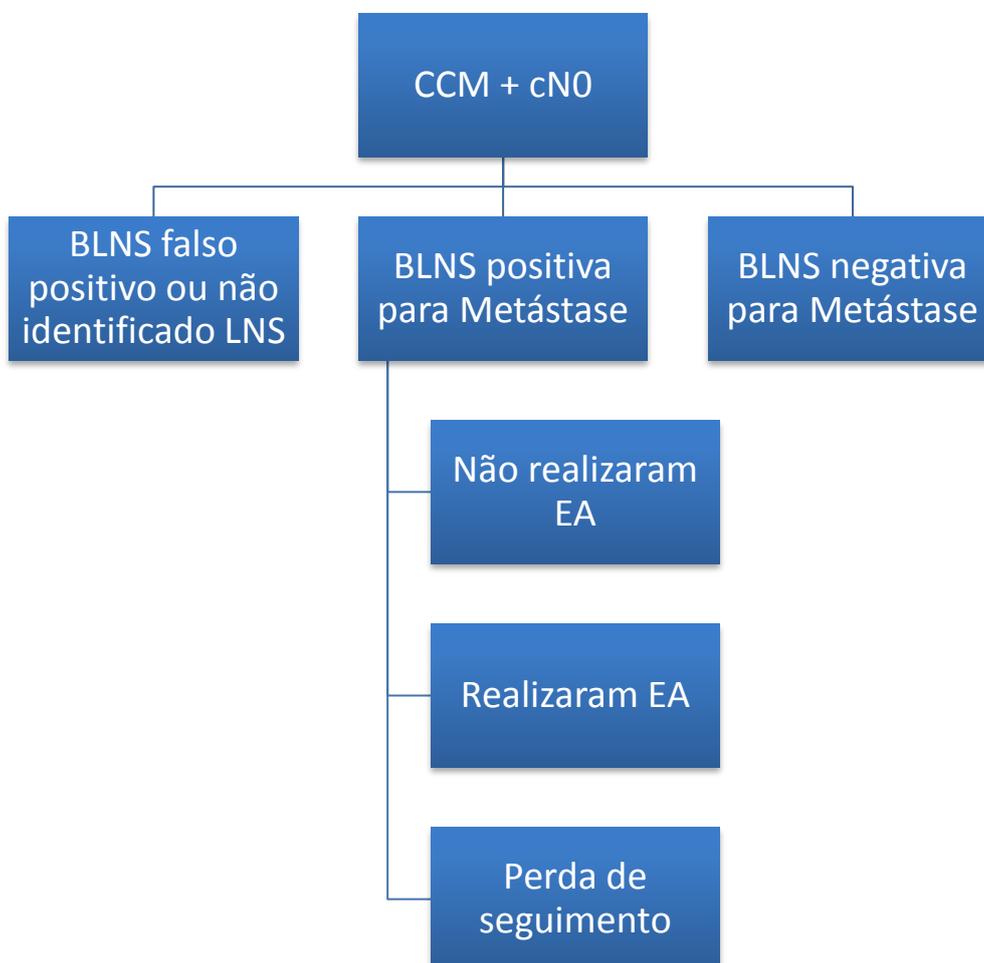
Nesse trabalho, a pretensão foi de avaliar, mediante seguimento retrospectivo das pacientes que realizaram linfadenectomia axilar após uma biópsia de linfonodo sentinela positiva para neoplasia, a possibilidade de extrapolar a prática do ACOSOG Z0011 em nossa população.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED (<http://www.netmed.com.br/pubmed/>), sendo que a proposição utilizada nas pesquisas foi “axillary dissection after sentinela lymph node biopsy in breast câncer”. O resultado da demanda foi o de 778 artigos e, com a busca “breast câncer AND ACOSOG Z0011”, 101 artigos.

## 2 Mapa conceitual



Do universo de pacientes do Serviço de Mastologia do HCPA foram selecionadas aquelas com axila clinicamente negativa ao exame físico (cN0) e candidatas à cirurgia conservadora da mama (CCM); isso em sua maioria, representa casos em estádios iniciais de câncer de mama e com a necessidade de realização da pesquisa do linfonodo sentinela intraoperatório. O grupo de interesse engloba os casos em que a biópsia do linfonodo sentinela teve resultado positivo

para doença metastática na axila e foi realizado o esvaziamento axilar e dessa forma, confirmando a extensão do comprometimento axilar além do linfonodo sentinela.

As pacientes que não realizaram esvaziamento axilar ou tiveram a biópsia de linfonodo sentinela negativa para metástase não foram incluídas para análise, assim como nos casos de falso positivo ou perdas no seguimento.

### **3 Evolução histórica do linfonodo sentinela**

O estudo da drenagem linfática e sua correlação com doenças, tratamentos e prognóstico de pacientes com câncer tem sido realizado há séculos. Bartholin, em 1643, foi o primeiro a descrever a existência de canais linfáticos. Em 1848, Virchow descreveu o aumento do linfonodo supraclavicular correlacionando-o ao carcinoma gástrico avançado. Seus achados o levaram a formular a teoria de que os linfonodos filtram a matéria dos canais linfáticos e que existe uma associação entre os canais linfáticos e os nódulos linfáticos (13). Contudo, somente no início do século XX essas hipóteses iniciais foram estudadas com maior aprofundamento. Em 1960, Gould publicou sua descrição de linfonodo sentinela no câncer de tireoide (14), seguido por Cabanas, em 1977, na avaliação do câncer peniano (15). Apesar desses resultados, somente a partir do estudo de Morton e colaboradores, em 1992, (16) que o valor do estadiamento linfático no tratamento do câncer foi reconhecido. Eles utilizaram linfocintigrafia cutânea para identificar o padrão de drenagem linfática no melanoma. Este foi o estudo a partir do qual foi desenvolvida a técnica de biópsia do linfonodo sentinela, em que, o mapeamento intraoperatório da drenagem linfática permite a remoção dos linfonodos que drenam o melanoma (16).

### **4 Importância do linfonodo sentinela no câncer de mama**

Na drenagem linfática da mama, os linfonodos axilares recebem 95% do conteúdo linfático de todos os quadrantes da mama, o restante drena para a cadeia linfática da mama interna, infraclavicular e/ou supraclavicular (17). A

probabilidade de envolvimento tumoral dos linfonodos axilares está relacionada com o tamanho e a localização do tumor, grau histológico e a presença de invasão angiolinfática (18, 19).

A biópsia do linfonodo sentinela baseia-se no fato de que o tumor progride de uma maneira ordenada para o sistema linfático. Assim, o linfonodo sentinela é o primeiro gânglio a ser afetado por uma metástase tumoral. A injeção de *vital blue dye* e/ou um coloide radiomarcado subareolar ou intratumoral permite a identificação do LNS na maioria das pacientes, e sua avaliação prediz com acurácia o *status* dos linfonodos axilares remanescentes (20). A técnica de biópsia do linfonodo sentinela (BLNS) foi desenvolvida com a finalidade de estadiar a axila com o mínimo de morbidade possível, e isso possibilita a identificação e o estudo patológico do primeiro linfonodo axilar proveniente da drenagem linfática da mama (21). A pesquisa do linfonodo sentinela, em pacientes com axila clinicamente negativa, já está indicada no momento da consulta inicial de cada paciente. É relevante ressaltar que pacientes com axila clinicamente comprometida no exame clínico seguem, ainda hoje, a conduta do esvaziamento axilar.

A presença de doença tumoral nos linfonodos axilares caracteriza fator prognóstico crucial e um preditor da terapêutica sistêmica no câncer de mama, fato bem estabelecido ao longo de décadas de tratamento dedicadas à cura dessa moléstia. A partir de 1984, os resultados do estudo NSABP B-04 (22) indicaram que com o aumento do número de linfonodos comprometidos, pior era o prognóstico

dessas pacientes, sendo que com 4 ou mais linfonodos com metástase pode-se ter uma diferença de sobrevida de 25%.

Atualmente, sabe-se que a biópsia de linfonodo sentinela negativa para neoplasia tem o poder de predizer com segurança o *status* dos demais linfonodos axilares. Há, portanto, segurança para não se realizar a cirurgia de linfadenectomia axilar (24) quando o resultado for negativo para neoplasia na BLS.

O esvaziamento axilar é indicado para pacientes com linfonodos axilares clinicamente palpáveis ou linfonodos positivos confirmados por outros métodos, como punção aspirativa com agulha fina guiada por ecografia (23). O esvaziamento axilar provoca alterações anatômicas que podem resultar em linfedema, em lesão nervosa e em disfunção do ombro; comprometendo a funcionalidade do membro superior e a qualidade de vida (24).

O *status* dos linfonodos axilares é um importante fator prognóstico nos carcinomas de mama em estágios iniciais, influenciando na decisão de terapias complementares. O esvaziamento axilar tem sido historicamente um componente de rotina no estadiamento e manejo do carcinoma de mama (25). No Trial NSABP B-04, ainda na década de 1990, Fisher et al. já demonstraram que a omissão do esvaziamento axilar não foi capaz de alterar a sobrevida global quando comparada a mastectomia simples, mastectomia radical Halstediana e mastectomia simples com adição da radioterapia mesmo em pacientes com axila positiva (18). No entanto, na época não houve mudança de conduta de manter a dissecação do conteúdo axilar com o achado de linfonodo sentinela contendo metástases.

No ano de 2010, a realização do Estudo ACOSOG Z0011 mostrou que o esvaziamento axilar após uma biópsia de linfonodo sentinela positiva para metástase pode ser evitado, sendo que esse estudo foi responsável por alterar essa conduta em grandes centros mundiais do tratamento do câncer de mama (26).

Quando o resultado da biópsia de linfonodo sentinela é negativo para metástase, isso indica com boa acurácia o não envolvimento dos demais linfonodos axilares, e exclui a necessidade do EA (18). Muitos estudos demonstraram que a morbidade para o membro superior, em especial o linfedema, a perda sensorial e o déficit de abdução do ombro, é significativamente menor após a biópsia de linfonodo sentinela em relação ao esvaziamento axilar (19, 27-32). O risco de linfedema após 12 meses foi reportado em 2% dos casos após a BLNS, quando comparado com 13% após esvaziamento axilar pelo *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z-0011 trial (19).

O LNS é identificado em aproximadamente 96% dos casos, independente da técnica selecionada, e prediz o *status* do restante dos linfonodos axilares em  $\geq 95\%$  dos casos na maioria das séries (19, 27, 28). A taxa de falso negativo do LNS ocorre em torno de 5 a 10% dos casos (sensibilidade de 90 a 95%), mas pode ser menor conforme a experiência do cirurgião (18, 19, 27, 28); o estudo NSABP 32 demonstrou uma taxa de falso negativo de 9,6%. Admite-se que o risco de falso negativo seja maior quando apenas 1 linfonodo é ressecado (até 15%), sendo que se reduz para 1% quando 3 linfonodos são examinados. As taxas de recorrência

axilar são baixas após um LNS negativo no carcinoma de mama em estágios iniciais (0 a 4,5%) (28, 29).

As indicações para a realização de uma BLNS incluem pacientes com axila clinicamente negativa (30) e pacientes com carcinoma ductal *in situ* extenso, que serão submetidas à mastectomia. A biópsia de linfonodo sentinela e o esvaziamento axilar podem não ser realizados caso a informação do *status* linfonodal não afetar as decisões em relação ao tratamento adjuvante, como, por exemplo, em mulheres com  $\geq 70$  anos com tumores ( $< 2\text{cm}$ ), receptor de estrogênio positivo e axila clinicamente negativa (33).

Quando não for possível identificar o LNS, no transoperatório, ou quando a axila apresentar linfonodos suspeitos clinicamente deverá ser realizado o esvaziamento axilar (34).

Aproximadamente 40% das pacientes com um LNS positivo irão apresentar outros linfonodos axilares positivos (17, 20, 21, 26, 31, 32, 35-39). As metástases para o LNS são classificadas como células tumorais isoladas ( $< 0,2\text{mm}$ ), micrometástases ( $> 0,2\text{mm}$  e  $< 2\text{mm}$ ) ou macrometástases ( $\geq 2\text{mm}$ ), dependendo das suas dimensões. O valor prognóstico do achado de micrometástases, no LNS, ainda encontra-se em discussão (40-43), e a prática de realizar o EA, neste contexto, tem sido questionada nas pacientes com menos de três linfonodos positivos (30, 31). Em dois estudos, Almanac Trial e IBCSG 23-01, as pacientes com LNS negativo para metástases ou com micrometástases não apresentaram indicação de realizar esvaziamento axilar (44).

A indicação de realizar o esvaziamento axilar em pacientes com menos de 3 LNSs positivos para micrometástases ou macrometástases ( $\geq 2\text{mm}$ ) tem sido motivo de controvérsia (45). O LNS costuma ser o único linfonodo positivo em mais de 60% dos casos, e pode chegar a 90% nos casos de LNS com micrometástases. Em virtude destes achados, existe a discussão de que o esvaziamento axilar complementar pode não ser necessário em casos selecionados com LNS positivo em menos de três (3) linfonodos, uma vez que a realização de terapia adjuvante já está estabelecida (20, 21, 31, 32, 35, 36, 46, 47) e o risco de recorrência axilar é baixo (48-51). O índice de complicações após o esvaziamento axilar é maior em relação à biópsia do linfonodo sentinela.

De acordo com o ACOSOG Z-0011 trial, nas pacientes com axila clinicamente negativa, submetidas à cirurgia conservadora da mama e radiação tangencial de toda a mama (após um seguimento médio de 6,3 anos), a dissecação axilar pode ser omitida sem afetar o prognóstico, mesmo na presença de um ou dois linfonodos sentinelas positivos para macro ou micrometástase (52). As pacientes com biópsia de linfonodo sentinela positiva, que irão à mastectomia, deverão ser submetidas ao esvaziamento axilar (44). No entanto, existem críticas ao estudo, que duvidam da sua aplicabilidade, pois este não alcançou o número idealizado de 1.900 pacientes, além de estar representado, em sua maioria, por tumores iniciais de baixa agressividade (diâmetro médio de 1,7 cm), sendo supremacia mulheres na pós-menopausa (65%) e, sobretudo, pela alta incidência de micrometástases no grupo com biópsia de linfonodo sentinela que foi significativamente maior (44,8%

*versus* 37,5%), o que representa menor agressividade tumoral no grupo com biópsia de linfonodo sentinela.

No Trial IBSCG 23-01, é averiguada a necessidade de esvaziamento axilar em pacientes com envolvimento axilar mínimo, ou seja, este estudo incluiu somente pacientes com micrometástase (metástase < 2mm) e que não apresentavam invasão extracapsular no LNS. É um estudo de não inferioridade, randomizado e multicêntrico, que buscou determinar se a não realização do esvaziamento axilar é não inferior ao esvaziamento axilar em pacientes com 1 ou mais LN com micrometástase. O tamanho tumoral nas pacientes desse estudo era de no máximo, 5 cm. Entre seus vieses podemos ressaltar que foram selecionadas pacientes em sua maioria com mais de 50 anos, prevalecendo as que apresentavam tumor menor que 2 cm (cerca de 70%), receptor de estrogênio positivo em cerca de 90% e LNS com micrometastase  $\leq$  1mm em 70%. Ou seja, um perfil de pacientes com bom prognóstico. O objetivo primário era o tempo livre de doença, com um tempo médio de seguimento de apenas 48 meses, sendo que não houve diferença na sobrevida livre de doença (esvaziamento axilar 87,8% vs biópsia do linfonodo sentinela 84,4%). Os resultados desses estudos suportam os do ACOSOG Z0011, no qual algumas pacientes podem ser submetidas somente à biópsia do linfonodo sentinela sem necessidade de esvaziamento axilar.

No Almanac trial foram randomizadas 1.031 pacientes com axila clinicamente negativa para BLS ou EA. As pacientes com BLS positiva foram submetidas a posterior esvaziamento axilar ou RDT axilar, dependendo do protocolo. O objetivo

principal era comparar a qualidade de vida em pacientes com axila clinicamente negativa que realizaram BLS vs esvaziamento axilar, e o objetivo secundário consistia em avaliar a taxa de recorrência axilar. Entre seus resultados o grupo do esvaziamento axilar apresentou piores achados em relação à qualidade de vida, e o linfedema foi de 5% para o grupo BLS e de 13% para o grupo EA; a perda sensorial foi de 11% para o grupo BLS e 31% para o EA. Os escores de qualidade de vida e de funcionalidade do membro superior foram estatisticamente melhores nas pacientes com biópsia de linfonodo sentinela do que nas com esvaziamento axilar (todas com  $p < 0,003$ ). Nesse estudo concluiu-se que a biópsia de linfonodo sentinela está associada com a redução da morbidade e melhor qualidade de vida do que com o esvaziamento axilar, e deve ser o tratamento de escolha para pacientes com carcinoma de mama em estágio inicial em axila clinicamente negativa (24).

Outro estudo nesse cenário de controle da doença axilar, o Amaros trial, comparou o esvaziamento cirúrgico com a radioterapia axilar em pacientes com LNS positivo. Os resultados demonstraram prognósticos semelhantes em ambos os grupos, nos quais também foram incluídas pacientes submetidas à mastectomia. No grupo radioterapia, teve-se maior tendência a limitações de movimentos do ombro e menos linfedema comparado ao grupo submetido à cirurgia (53).

Quanto maior a extensão do comprometimento axilar pior será o prognóstico, e isso já é sabido de longa data. Com o uso da assinatura genética através do Oncotype DX para predizer o risco de recorrência em pacientes na pós-menopausa,

e utilizando terapia hormonal, o estudo TransATAC comprovou esta tendência; sendo que, entre pacientes com um escore igual na análise do Oncotype DX, a probabilidade de recorrência a distancia aumentava com o número de linfonodos axilares envolvidos, achando-se maior em pacientes com 4 ou mais linfonodos comprometidos quando comparada com pacientes N0 ou com 1-3 LN com metástase (54).

## **5 Mudança de cenário na conduta do linfonodo sentinela positivo**

Após o Estudo ACOSOG Z0011 (7), realizado em 2010, o esvaziamento axilar depois de uma biópsia de linfonodo sentinela positiva para metástase foi rediscutido. Esse estudo randomizado avaliou 813 pacientes, comparando somente a realização de biópsia de linfonodo sentinela ou biópsia de linfonodo sentinela mais linfadenectomia axilar em pacientes com até 3 (três) linfonodos sentinelas positivos para neoplasia. Posteriormente a um tempo médio de seguimento de 6,3 anos, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de recorrência local ou regional no controle do câncer de mama. No entanto, esse estudo apresentou diversos contrapontos: (1) não alcançou o número de pacientes desejados para o recrutamento inicial que era de 1.900 pacientes e teve em sua randomização 891 pacientes; (2) sua população tinha uma grande parcela de doença axilar micrometastática (40% das pacientes); (3) o tempo de seguimento ainda é curto (6,3 anos); (4) as pacientes tinham idade avançada, com uma média de 56 anos para o grupo que realizou esvaziamento axilar e de 54 anos para o grupo com somente

biópsia de linfonodo sentinela; (5) existiam poucos casos de tumores de pior prognóstico como os triplos negativos, 16,5% e 16,3% respectivamente para os grupos esvaziamento axilar e somente BLNS; (6) e, também, não houve análise do receptor HER-2 (7).

## **JUSTIFICATIVA**

Considerando que as indicações clínicas do exame físico e de imagem para a realização de uma cirurgia conservadora da mama e da biópsia do linfonodo sentinela são seguidas internacionalmente nos centros de tratamento do câncer de mama, realizamos um estudo com a intenção de verificar qual o grupo de pacientes tinha maior propensão ao comprometimento axilar dentro do perfil clínico do ACOSOG Z0011 trial.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliação da sensibilidade do método de pesquisa do linfonodo sentinela em relação a pacientes com o perfil clínico-patológico do ACOSOG Z0011.

### **Objetivos secundários**

- Avaliação do perfil clínico e patológico.
- Avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de doença.

## REFERÊNCIAS

1. JATOI, I.; HILSENBECK, S.G.; CLARK, G.M.; OSBORNE, C.K. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999 aug.;17(8):2334-40. PubMed PMID: 10561295.
2. ATALAY, C. New concepts in axillary management of breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014 dec. 10;5(5):895-900. PubMed PMID: 25493227. Pubmed Central PMCID: 4259951.
3. FITZAL, F.; GALIMBERTI, V.; KUHN, T.; RUTGERS, E.J.; Untch M. Lymph node staging in invasive breast cancer. *Breast care*. 2014 jul.; 9(3):211-4. PubMed PMID: 25177263. Pubmed Central PMCID: 4132218.
4. HAID, A.; KNAUER, M.; KOBERLE-WUHRER, R.; WENZL, E. [Sentinel node biopsy in breast cancer: techniques and indications]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005 feb.; 117(4):121-8. PubMed PMID: 15847190. Sentinel Node Biopsie beim Mammakarzinom: Technik und Indikation.
5. GIULIANO, A.E.; HAIGH, P.I.; BRENNAN, M.B.; HANSEN, N.M.; KELLEY, M.C.; YE, W. et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000 jul.; 18(13):2553-9. PubMed PMID: 10893286.
6. GIULIANO, A.E.; HAN, S.H. Local and regional control in breast cancer: role of sentinel node biopsy. *Advances in surgery*. 2011;45:101-16. PubMed PMID: 21954681.
7. FISHER, B.; JEONG, J.H.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; FISHER, E.R.; WOLMARK, N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002 aug. 22;347(8):567-75. PubMed PMID: 12192016.
8. GIULIANO, A.E.; HUNT, K.K.; BALLMAN, K.V.; BEITSCH, P.D.; WHITWORTH, P.W.; BLUMENCRANZ, P.W. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011 feb. 09;305(6):569-75. PubMed PMID: 21304082. Pubmed Central PMCID: 5389857.
9. SHAH-KHAN, M.; BOUGHEY, J.C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer control* – journal of the Moffitt Cancer Center. 2012 oct.; 19(4):267-76. PubMed PMID: 23037494.

10. GIULIANO, A.E.; MORROW, M.; DUGGAL, S.; JULIAN, T.B. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clinical & experimental metastasis*. 2012 oct.; 29(7):687-92. PubMed PMID: 22926446.
11. GOYAL, A.; DODWELL, D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. *Clinical oncology*. 2015 dec.; 27(12):692-5. PubMed PMID: 26254841.
12. LIU, M.; WANG, S.; CUI, S.; DUAN, X.; FAN, Z.; YU, Z. The feasibility of the ACOSOG Z0011 Criteria to Chinese Breast Cancer Patients: A Multicenter Study. *Scientific reports*. 2015 oct.; 16;5:15241. PubMed PMID: 26472518. Pubmed Central PMCID: 4607940.
13. DE BONIFACE, J.; FRISELL, J.; ANDERSSON, Y.; BERGKVIST, L.; AHLGREN, J.; RYDEN, L. et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC cancer*. 2017 may; 26;17(1):379. PubMed PMID: 28549453. Pubmed Central PMCID: 5446737.
14. NIEWEG, O.E.; UREN, R.F.; THOMPSON, J.F. The history of sentinel lymph node biopsy. *Cancer journal*. 2015 jan.-feb.; 21(1):3-6. PubMed PMID: 25611772.
15. GOULD, E.A.; WINSHIP, T.; PHILBIN, P.H.; KERR, H.H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960 jan.-feb.; 13:77-8. PubMed PMID: 13828575.
16. CABANAS, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 feb.; 39(2):456-66. PubMed PMID: 837331.
17. MORTON, D.L.; WEN, D.R.; WONG, J.H.; ECONOMOU, J.S.; CAGLE, L.A.; STORM, F.K. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of surgery*. 1992 apr.; 127(4):392-9. PubMed PMID: 1558490.
18. KRAG, D.N.; ANDERSON, S.J.; JULIAN, T.B.; BROWN, A.M.; HARLOW, S.P.; ASHIKAGA, T. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2007 oct.; 8(10):881-8. PubMed PMID: 17851130.
19. MCGEE, J.M.; YOUMANS, R.; CLINGAN, F.; MALNAR, K.; BELLEFEUILLE, C.; BERRY, B. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *American journal of surgery*. 1996 nov.; 172(5):501-4; discussion 4-5. PubMed PMID: 8942553.

20. MABRY, H.; GIULIANO, A.E. Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future. *Surgical oncology clinics of North America*. 2007 jan.; 16(1):55-70. PubMed PMID: 17336236.
21. GIULIANO, A.E.; JONES, R.C.; BRENNAN, M.; STATMAN, R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997 jun.; 15(6):2345-50. PubMed PMID: 9196149.
22. VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 jun.; 28;349(9069):1864-7. PubMed PMID: 9217757.
23. FISHER, B.; BAUER, M.; WICKERHAM, D.L.; REDMOND, C.K.; FISHER, E.R.; CRUZ, A.B. et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 nov. 01;52(9):1551-7. PubMed PMID: 6352003.
24. KRAG, D.N.; ANDERSON, S.J.; JULIAN, T.B.; BROWN, A.M.; HARLOW, S.P.; COSTANTINO, J.P. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010 oct.; 11(10):927-33. PubMed PMID: 20863759. Pubmed Central PMCID: 3041644.
25. CODY, H.S. 3rd. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. *Journal of surgical oncology*. 2007 may; 01;95(6):440-2. PubMed PMID: 17458860.
26. MANSEL, R.E.; FALLOWFIELD, L.; KISSIN, M.; GOYAL, A.; NEWCOMBE, R.G.; DIXON, J.M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 may; 03;98(9):599-609. PubMed PMID: 16670385.
27. BLAND, K.I.; SCOTT-CONNER, C.E.; MENCK, H.; WINCHESTER, D.P. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999 jun.; 188(6):586-95; discussion 95-6. PubMed PMID: 10359351.
28. LUCCI, A.; McCALL, L.M.; BEITSCH, P.D.; WHITWORTH, P.W.; REINTGEN, D.S.; BLUMENCRANZ, P.W. et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011.

*Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 aug.; 20;25(24):3657-63. PubMed PMID: 17485711.

29. STRAVER, M.E.; MEIJNEN, P.; VAN TIENHOVEN, G.; VAN DE VELDE, C.J.; MANSEL, R.E.; BOGAERTS, J. et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Annals of surgical oncology*. 2010 jul.; 17(7):1854-61. PubMed PMID: 20300966. Pubmed Central PMCID: 2889289.

30. VERONESI, U.; VIALE, G.; PAGANELLI, G.; ZURRIDA, S.; LUINI, A.; GALIMBERTI, V. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery*. 2010 apr.; 251(4):595-600. PubMed PMID: 20195151.

31. ANDERSSON, Y.; DE BONIFACE, J.; JONSSON, P.E.; INGVAR, C.; LILJEGREN, G.; BERGKVIST, L. et al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 2012 feb.; 99(2):226-31. PubMed PMID: 22180063.

32. Clinical practice guidelines in oncology. Disponível em: <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)>. 2014 [April 01, 2014].

33. LYMAN, G.H.; GIULIANO, A.E.; SOMERFIELD, M.R.; BENSON, A.B. 3rd, BODURKA, D.C.; BURSTEIN, H.J. et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 oct.; 20;23(30):7703-20. PubMed PMID: 16157938.

34. HIEKEN, T.J.; NETTNIN, S.; VELASCO, J.M. The value of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients. *American journal of surgery*. 2004 oct.; 188(4):440-2. PubMed PMID: 15474445.

35. LANNG, C.; HOFFMANN, J.; GALATIUS, H.; ENGEL, U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *European journal of surgical oncology – the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007 apr.; 33(3):281-4. PubMed PMID: 17084579.

36. ALBERTINI J.J.; LYMAN, G.H.; COX, C.; YEATMAN, T.; BALDUCCI, L.; KU, N. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama*. 1996 dec.; 11;276(22):1818-22. PubMed PMID: 8946902.

37. BORGSTEIN, P.J.; PIJPERS, R.; COMANS, E.F.; VAN DIEST, P.J.; BOOM, R.P.; MEIJER, S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998 mar.; 186(3):275-83. PubMed PMID: 9510258.

38. TURNER, R.R.; CHU, K.U.; QI, K.; BOTNICK, L.E.; HANSEN, N.M.; GLASS, E.C. et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000 aug.; 01;89(3):574-81. PubMed PMID: 10931456.
39. KRAG, D.N.; WEAVER, D.L.; ALEX, J.C.; FAIRBANK, J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology*. 1993 dec.; 2(6):335-9; discussion 40. PubMed PMID: 8130940.
40. GIULIANO, A.E.; KIRGAN, D.M.; GUENTHER, J.M.; MORTON, D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery*. 1994 sep.; 220(3):391-8; discussion 8-401. PubMed PMID: 8092905. Pubmed Central PMCID: 1234400.
41. VIALE, G.; MAIORANO, E.; MAZZAROL, G.; ZURRIDA, S.; GALIMBERTI, V.; LUINI, A. et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2001 sep.; 15;92(6):1378-84. PubMed PMID: 11745213.
42. HOUVENAEGHEL, G.; NOS, C.; MIGNOTTE, H.; CLASSE, J.M.; GIARD, S.; ROUANET, P. et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006 apr.; 20;24(12):1814-22. PubMed PMID: 16567771.
43. DABBS, D.J.; FUNG, M.; LANDSITTEL, D.; McMANUS, K.; JOHNSON, R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *The breast journal*. 2004 mar.-apr.; 10(2):101-5. PubMed PMID: 15009035.
44. CHANGSRI, C.; PRAKASH, S.; SANDWEISS, L.; BOSE, S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *The breast journal*. 2004 sep.-oct.; 10(5):392-7. PubMed PMID: 15327491.
45. McCREADY, D.R.; YONG, W.S.; NG, A.K.; MILLER, N.; DONE, S.; YOUNGSON, B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 jun.; 02;96(11):873-5. PubMed PMID: 15173271.
46. GALIMBERTI, V.; COLE, B.F.; ZURRIDA, S. Update of International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 To Compare Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Patients with Clinically Node Negative Breast Cancer and Micrometastases in the Sentinel Node. Disponível em: <[http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_150](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_150)>. [January 17, 2013].

47. KRAG, D.; WEAVER, D.; ASHIKAGA, T.; MOFFAT, F.; KLIMBERG, V.S.; SHRIVER, C. et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine*. 1998 oct.; 01;339(14):941-6. PubMed PMID: 9753708.
48. CARLSON, G.W.; WOOD, W.C. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *Jama*. 2011 feb.; 09;305(6):606-7. PubMed PMID: 21304087.
49. CHAGPAR, A.B. Clinical significance of minimal sentinel node involvement and management options. *Surgical oncology clinics of North America*. 2010 jul.; 19(3):493-505. PubMed PMID: 20620923.
50. NAIK, A.M.; FEY, J.; GEMIGNANI, M.; HEERDT, A.; MONTGOMERY, L.; PETREK, J. et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Annals of surgery*. 2004 sep.; 240(3):462-8; discussion 8-71. PubMed PMID: 15319717. Pubmed Central PMCID: 1356436.
51. HWANG, R.F.; GONZALEZ-ANGULO, A.M.; YI, M.; BUCHHOLZ, T.A.; MERIC-BERNSTAM, F.; KUERER, H.M. et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007 aug.; 15;110(4):723-30. PubMed PMID: 17587208.
52. FANT, J.S.; GRANT, M.D.; KNOX, S.M.; LIVINGSTON, S.A.; RIDL, K.; JONES, R.C. et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Annals of surgical oncology*. 2003 mar.; 10(2):126-30. PubMed PMID: 12620906.
53. JERUSS, J.S., WINCHESTER, D.J.; SENER, S.F.; BRINKMANN, E.M.; BILIMORIA, M.M.; BARRERA E., Jr. et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2005 jan.; 12(1):34-40. PubMed PMID: 15827776.
54. DONKER, M.; STRAVER, M.E.; VAN TIENHOVEN, G.; VAN DE VELDE, C.J.; MANSEL, R.E.; LITIERE, S. et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *European journal of cancer*. 2013 jun.; 49(9):2093-100. PubMed PMID: 23522754.
55. DOWSETT, M.; CUZICK, J.; WALE, C.; FORBES, J.; MALLON, E.A.; SALTER, J. et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Journal of clinical oncology – official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Apr 10;28(11):1829-34. PubMed PMID: 20212256.

**ARTIGO - Extensão do comprometimento axilar após biópsia de linfonodo sentinela positivo nas pacientes com câncer de mama operadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Vivian Fontana<sup>1</sup>, Márcia Portela de Melo<sup>1,2</sup>, Maria Isabel Edelweiss<sup>1</sup>, Andréa Souto Pires Damin<sup>1,2,3</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Corresponding author:

Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús

Serviço de Mastologia/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2400/6º andar

Brazil

e-mail: biazus@portoweb.com.br

## RESUMO

**Introdução:** o *status* dos linfonodos axilares permanece um dos mais importantes fatores prognósticos no carcinoma de mama em estágios iniciais, além de definir o uso de terapias complementares. A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) surgiu com a finalidade de estadiar a axila com o mínimo de morbidade, tendo como objetivo a identificação e o estudo patológico do primeiro linfonodo axilar proveniente da drenagem linfática da mama. Pacientes com axila clinicamente negativa têm indicação de biópsia de linfonodo sentinela como método de estadiamento da axila, e quando o resultado foi positivo para metástase recomendou-se o esvaziamento axilar. Por orientação do ACOSOG Z0011, o esvaziamento axilar (EA) após uma biópsia de linfonodo sentinela positivo não é necessário. Nesse estudo houve a demonstração de não haver benefício em realizar o EA na presença de LNS positivo na sobrevida global ou na sobrevida livre de doença. **Objetivos:** Avaliar a taxa de recidiva e morte em pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama e BLNS positiva com posterior esvaziamento axilar no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O objetivo secundário foi de avaliar as características clínicas e patológicas dessa população. **Método:** foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, incluindo pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama invasor submetidas à cirurgia conservadora da mama e BLNS, cujo resultado foi positivo para presença de metástases, sendo que estas foram submetidas ao EA no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. **Resultados:** foram incluídas 144 pacientes submetidas à biópsia de linfonodo sentinela e CCM, das quais 33 tiveram o achado de biópsia de linfonodo sentinela positivo para

metástase, e dessas 33 pacientes restaram 27 para análise dos dados. A taxa de sucesso na identificação do LNS foi de 0,96. A idade média das pacientes teve por média 53,8 anos, e o número de LNS ressecados foi de 1,6 por paciente. A média do tamanho tumoral foi de 2,3 cm. Seis pacientes apresentaram doença axilar residual correspondendo a 22,2% da amostra, e tiveram um risco relativo de morte de três vezes mais para aquelas sem doença axilar residual e 50% a mais de desenvolvimento de metástases. **Conclusão:** O comprometimento axilar é importante fator no prognóstico das pacientes com câncer de mama, e quanto maior o comprometimento da axilar pior será a sobrevida livre de doença e de morte. Acreditamos que se pode aplicar a conduta do ACOSOG Z0011 também nas pacientes do HCPA devido à alta sensibilidade do método no nosso meio.

**Palavras-chave:** biópsia de linfonodo sentinela, câncer de mama, cirurgia conservadora da mama, esvaziamento axilar.

## ABSTRACT

**Background:** The status of axillary lymph nodes remains one of the most important prognostic factors in breast carcinoma in the early stages, in addition it helps to defining the use of complementary therapies. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was developed with the purpose of staging the axilla with minimal morbidity, aiming at the identification and pathological study of the first axillary lymph node from the lymphatic drainage of the breast. Patients with clinically negative lymph node have indication of SLNB as a method of axillary staging. Due to the ACOSOG Z0011 Study, the axillary dissection (AD) after a positive SLNB for metastasis was put in check. In the present study, we intend to evaluate the clinical and histopathological characteristics of patients submitted to breast conservative surgery and sentinel lymph node biopsy with a positive result for metastasis in the HCPA Mastology Service, through the analysis of a historic cohort. **Main objective:** Evaluate the characteristics of this population. To be aware of the prevalence of axillary involvement in patients with positive sentinel lymph node biopsy. **Material and Methods:** A retrospective cohort study was performed, including 144 patients diagnosed with invasive breast carcinoma submitted to conservative breast surgery and SLNB, whose results were positive for metastases, and were submitted to AD, at the Mastology Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), from January 2004 to December 2008 (5 years). **Results:** Of 144 patients submitted to SLNB and BCS, 33 had SLNB positive for metastasis, of these 33 patients remained 27 for data analysis. The mean age of the patients was 53.8 years, the number of resected SLN was 1.6 per patient; The mean tumor size was 2.3 cm. Six patients

had residual axillary disease corresponding to 22.2% of the sample and had a relative risk of death of 3 times more for those without residual axillary disease and 50% more for the development of metastases. **Conclusion:** Axillary involvement is an important factor in the prognosis of patients with breast cancer, and the greater the axillary impairment, the worse the disease-free survival outcome and death. We believe that the ACOSOG Z0011 procedure can also be applied to HCPA patients who meet the inclusion criteria for this purpose. Thus, we will futurely observe that performing or not the AD in a selected population is not the factor that will alter the outcome of survival and death.

**Keywords:** sentinel lymph node biopsy, breast cancer, conservative breast surgery, axillary dissection

## Introdução

A presença de doença tumoral nos linfonodos axilares caracteriza fator prognóstico importante e um preditor da terapêutica sistêmica no câncer de mama, fato bem estabelecido ao longo de décadas de tratamento e dedicação à cura dessa doença (1).

A pesquisa do primeiro gânglio linfático a receber a drenagem linfática da mama, o linfonodo sentinela, está indicada em pacientes com axila clinicamente negativa ao exame físico já no momento da consulta inicial (2). A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) tem a finalidade de estadiar a axila com o mínimo de morbidade possível, e seu objetivo é a identificação e o estudo anatomopatológico de doença neoplásica no primeiro linfonodo axilar proveniente da drenagem linfática da mama (3). Atualmente, sabe-se que a BLNS negativa para neoplasia tem o poder de prever com boa acurácia o *status* dos demais linfonodos axilares; portanto, o resultado negativo para neoplasia nos fornece segurança em não realizar a cirurgia de esvaziamento axilar (EA)(4).

Nas pacientes com o resultado da BLNS positiva para neoplasia preconiza-se a realização do EA, que inclui a retirada dos gânglios linfáticos da axila em seus três níveis anatômicos (5). Suas principais diferenças em relação à BLNS são o aumento do tempo cirúrgico, a maior morbidade e os riscos de complicações (6).

Posteriormente ao estudo ACOSOG Z0011(7), realizado em 2010, efetuar esvaziamento axilar (EA) após uma BLNS para metástase transformou-se em procedimento duvidoso em relação ao benefício ou não do esvaziamento axilar na

presença de linfonodo sentinela positivo. Este estudo randomizado avaliou 813 pacientes comparando somente a realização da BLNS ou biópsia seguida de linfadenectomia axilar em pacientes com até 3 (três) linfonodos positivos para neoplasia. Após um tempo médio de 6,3 anos de seguimento, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de recorrência local ou regional no controle do câncer de mama. Tal estudo concluiu que a dissecação axilar pode ser omitida sem afetar o prognóstico, mesmo que haja presença de um ou dois linfonodos sentinelas positivos para macro ou micrometástase (8). No entanto, existem críticas a essa pesquisa que interrogam sua aplicabilidade: o estudo não alcançou o número ~~de~~ ~~pacientes~~ planejado de 1.900 pacientes, além de estar representado em sua maioria por tumores iniciais de baixa agressividade (diâmetro médio de 1,7 cm), e a maioria das mulheres que participaram estavam na pós-menopausa (65%), com uma idade média de 61 anos no momento do diagnóstico. O grupo linfonodo sentinela teve uma alta incidência de micrometástases (44,8% vs 37,5%) no grupo esvaziamento, o que representa menor agressividade tumoral no grupo com biópsia de linfonodo sentinela. A média do tamanho tumoral foi de 1,7 cm. De modo geral, essa população do ACOSOG parece representar uma amostra de baixo risco e bom prognóstico.

O consenso em omitir a realização do esvaziamento axilar após uma biópsia de linfonodo sentinela positiva para metástase ainda não é universal, sendo um tópico que ainda está em discussão, e que deve ser avaliado dentro do contexto de cada centro dedicado ao tratamento das pacientes com câncer de mama.

Em vista dos resultados ainda controversos encontrados na literatura, realizamos um estudo para a avaliação da sensibilidade do método de pesquisa do linfonodo sentinela em relação a pacientes com o perfil clínico semelhante ao do ACOSOG 011.

### **Método**

Estudo de coorte retrospectiva, incluídas 144 pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama invasor submetidas à cirurgia conservadora da mama (CCM) e BLNS. Todas as pacientes foram atendidas na Unidade de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008 (cinco anos). Dessas 144 mulheres, foram selecionadas aquelas cujo resultado foi positivo para presença de metástases e que foram submetidas ao esvaziamento axilar. Foram excluídas 105 pacientes por biópsia de linfonodo sentinela negativo para metástase (MTX), quatro por não identificação do linfonodo sentinela (LNS), e duas por falso positivo ou células tumorais isoladas (CLTI) – Figura 1. Os critérios de inclusão foram: pacientes com câncer de mama submetidas à cirurgia conservadora e biópsia de linfonodo sentinela positiva para neoplasia com subsequente esvaziamento axilar. Restaram, portanto, 33 pacientes com BLNS positiva para MTX, sendo que dessas 33 pacientes, quatro não realizaram esvaziamento axilar e duas tiveram perda de seguimento. Logo, permaneceram 27 pacientes para análise, a saber, as que contemplavam os critérios de inclusão.

Todas as pacientes incluídas apresentavam pelo menos um LNS positivo para MTX (micrometástase ou macrometástase) e foram submetidas ao EA. Dos critérios de exclusão: foram excluídas pacientes que realizaram CCM após quimioterapia neoadjuvante, pacientes que realizaram mastectomia, pacientes que não realizaram o esvaziamento axilar após o resultado de doença metastática no linfonodo sentinela.

As pacientes incluídas no estudo apresentam um tempo de seguimento mínimo de cinco anos, possibilitando avaliar desfechos como recidiva local e axilar, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Foram reunidas informações relacionadas às características clínicas das pacientes e tumorais. As informações coletadas foram inseridas no programa SPSS, versão 18, para posterior análise estatística. Para análise da significância foi utilizado o Teste Qui-Quadrado, com o nível de significância adotado de  $p \leq 0,05$ .

## **Resultados**

A idade média das pacientes foi adde 53 anos ( $\pm 12$  anos), sendo que a paciente mais jovem tinha 33 anos e, a mais idosa, 73 anos. A média de LNS ressecados por paciente foi de 1,6 linfonodos (variando entre 1 a 6 LNS), e no EA a média de gânglios presentes no conteúdo da dissecação foi de 14,7 ( $\pm 4,1$ ) linfonodos, acima do valor considerado mínimo para um adequado esvaziamento que é o de 10 linfonodos (9). Tivemos uma paciente com 9 linfonodos no EA , e o

maior número de gânglios ressecados foi o de 25. Somente uma paciente apresentou comprometimento mais extenso de axila com 14 linfonodos positivos de 16 no esvaziamento, as demais pacientes variaram de 1 a 4 LN positivos no EA. As macrometástases nos LNS tiveram um tamanho médio de 9,2 mm (85,2%, n=23), e um número pequeno de doença micrometastática no LNS (14,8%, n=4) (Tabela 2).

A média do tamanho tumoral foi de 23,4 mm; variando entre menor medida de 10 mm e maior de 45 mm. A maioria das pacientes encontrava-se no Estádio 2 para tamanho tumoral do TNM. O tempo médio de seguimento dessas pacientes foi de 67,3 meses (Tabela 1).

Na análise das características clínicas e anatomopatológicas, a maior parte da nossa amostra encontrava-se no estágio T2 e observamos também a correlação crescente, mas não significativa, do tamanho tumoral com o grau de comprometimento axilar ( $r_s = 0,36$ ;  $p = 0,66$ ).

O tipo histológico, em sua maioria, 82,3% dos casos, era representado pelo carcinoma ductal invasor sem tipo especial (CDI-SOE). Uma parcela a ser considerada foi o número de tumores multifocais, representando 29,6% da população em estudo. A maior parte dos tumores apresentava grau II de Bloom-Richardson score, sendo responsável por 51,9% da amostra, e nenhuma paciente com tumor grau I teve doença residual na axila após o esvaziamento axilar, ou seja, todas apresentavam somente o LNS positivo.

A invasão linfovascular (ILV) e o componente *in situ* extenso, dois fatores considerados preditores de recidiva local (10), estavam ausentes na maioria da população, ou seja 63% dos casos para ambas as características analisadas.

A maioria da amostra apresentava receptores hormonais positivos de estrogênio e progesterona, 74,1 e 63% respectivamente. Somente uma paciente apresentou HER-2 positivo e, em 18,5%, esse receptor não pode ser especificado, devido a limitações do passado em que o material para a realização da pesquisa de HER-2 ainda não estava disponível no hospital. Entre os marcadores tumorais, o Ki-67 encontrou correlação positiva para aumento do número de LNs comprometidos, idade, recidiva e morte ( $p = 0,39$ ;  $p = 0,55$ ;  $p < 0,001$  e  $p = 0,09$ ).

A taxa de identificação do LNS foi de 97%; no período, 144 pacientes foram submetidas à BLNS e, dessas, em quatro o LNS não foi identificado, e uma teve resultado falso positivo. A sensibilidade para o achado de LNS positivo foi de 96%.

Podemos inferir, também, que quanto maior o número de LNS ressecados, menor será o número de doença residual na axila; ou seja, menor o valor preditivo do método em predizer o estado geral da axila, visto que na Tabela 3 a maior parte das pacientes com doença residual na axila teve um linfonodo sentinela em sua dissecação cirúrgica. No entanto, devemos lembrar que a correta técnica de utilização do linfonodo sentinela preconiza a dissecação somente do(s) linfonodo(s) corado(s) com o corante azul ou hipercaptante(s) ao gama probe conforme o método utilizado (11). O que percebemos na prática clínica é a dissecação de linfonodos adjacentes ao sentinela, que muitas vezes não estão corados ou não

mostram-se “quentes” ao uso do probe, sendo que são também incluídos no título de linfonodo sentinela (12).

Observamos uma taxa de MicroMTX de 14,8%, em quatro pacientes, sendo que uma (25%) apresentou doença residual no EA; enquanto as pacientes com doença macro metastática se resumiram a 23 pacientes, e três delas (21,4%) apresentaram doença residual na axila. Não encontramos uma associação entre tamanho da metástase e doença axilar residual, ou seja, se micro ou macro metástase mas esse achado não tem valor em predizer a doença axilar residual (Figura 1).

Os achados para recidiva locorregional foram semelhantes entre os grupos após cinco anos de seguimento. Surgiram ao longo do tempo observado três recidivas, uma na mama e duas na axila, sendo que as recidivas na axila eram de uma paciente que pertencia ao grupo com doença residual presente e, a outra, ao grupo doença residual ausente (Tabela 4).

O risco de desenvolver doença metastática foi maior nas pacientes com doença axilar residual presente (50%) *versus* pacientes com doença axilar residual ausente (14,2%), três pacientes em cada grupo apresentaram doença metastática ao longo do tempo de observação (Tabela 5).

Das 27 pacientes com biópsia de linfonodo sentinela positiva submetidas ao EA, seis apresentavam doença axilar residual, ou seja, haviam outros linfonodos comprometidos além do LN sentinela, representando um percentual de 22,2% da amostra. A presença da doença axilar residual foi associada a três vezes mais risco

de morte (risco relativo de morte para doença axilar residual presente = 3), correlacionado fortemente com risco de morte ( $rs = -0,603$ ;  $p = 0,001$ ). Houve, ainda uma associação marginal com o risco de recidiva ( $rs = -0,37$ ;  $p=0,57$ ). Na avaliação do desfecho de tempo de sobrevivência, tivemos quatro mortes no período avaliado, das quais três eram pacientes do grupo com doença residual na axila presente e uma paciente do grupo com doença residual ausente no esvaziamento axilar (Tabela 6 e Figura 2).

Podemos inferir que a imuno-histoquímica tumoral tem importante correlação com prognóstico, nenhuma paciente com IHQ luminal A apresentou recidiva ou morte. O grupo de imuno-histoquímica Luminal B foi o que apresentou maior número de recidiva e morte, e a nossa amostra continha três pacientes representando o grupo triplo negativo (Tabela 7).

## **Discussão**

O LNS é identificado em aproximadamente 96% dos casos, independente da técnica selecionada, e prediz o *status* do restante dos linfonodos axilares em > 95% dos casos na maioria das séries (8, 16, 17). A taxa de falso negativo do LNS se concentra em torno de 5 a 10% (sensibilidade de 90 a 95%), mas pode ser menor conforme a experiência do cirurgião (7, 8, 16, 17); o estudo NSABP 32 demonstrou uma taxa de falso negativo de 9,6%. Admite-se que o risco de falso negativo seja maior quando apenas um linfonodo é ressecado (até 15%), e que este fica em torno de 1% quando três linfonodos são examinados. A média de linfonodos ressecados

em nosso estudo foi de 1,6 por paciente sendo que o procedimento foi realizado com a associação das técnicas de azul patente e de radiocolóide. A taxa de identificação foi semelhante a da literatura.

A indicação de não realizar o esvaziamento axilar em pacientes com menos de 3 LNSs positivos para micrometástases (<2mm) ou macrometástases ( $\geq$  2mm) vem sendo o caminho adotado em séries recentes (13), devido ao fato de que a realização de terapia adjuvante já está estabelecida (14-21) e o risco de recorrência axilar é baixo (22-25).

A população de pacientes avaliadas nesse estudo apresentou critérios de inclusão do ACOSOG Trial, tumor em estágio clínico inicial, axila clinicamente negativa ao exame físico, condições para realização de cirurgia conservadora da mama e axila com comprometimento metastático no exame anatomopatológico. As pacientes tinham uma idade média de 53 anos ao diagnóstico, sendo que 10 (37,03%) delas com menos de 50 anos no momento do diagnóstico, uma taxa alta para diagnóstico abaixo dos 50 anos. Em Porto Alegre, a taxa de incidência chega a 130,99/100 mil mulheres (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/mapa.asp?ID=5>). Na avaliação de incidência por faixa etária, em um estudo realizado em Porto Alegre, dos 94 casos de câncer de mama diagnosticados 27,66% das mulheres tinham menos de 50 anos de idade ([http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cms/usu\\_doc/ata\\_25\\_\(20.11.14\)\\_anexo\\_i.pdf](http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cms/usu_doc/ata_25_(20.11.14)_anexo_i.pdf)). Em outro estudo que avaliou incidência e mortalidade por câncer de mama em brasileiras abaixo de 50 anos, Porto Alegre mostrou as maiores taxas de

incidência (17,9 e 165,5 por 100 mil mulheres de 15-39 anos e de 40-49 anos, respectivamente) (26).

A maioria das pacientes foi diagnosticada em estágio T2, com tumores iniciais que possibilitam a realização de cirurgia conservadora. Com aumento do *screening* mamográfico, observa-se uma redução do tamanho tumoral no momento do diagnóstico. Em sua maioria são diagnosticados nódulos com menos de 2 cm e, para nódulos maiores, o aumento do *screening* não mudou a taxa de diagnóstico para tumores maiores que 2 cm (27).

A extensão do comprometimento axilar piora o prognóstico das pacientes com câncer de mama, pois quando temos de 1 a 4 LN comprometidos o tratamento sistêmico com quimioterapia está comumente indicado (14-21). Observamos a confirmação de dessa afirmação diante da taxa de mortalidade e do risco de desenvolver metástases que tiveram correlação com o comprometimento linfonodal, sendo que o risco de morte foi três vezes maior para pacientes com doença axilar residual e 50% de probabilidade para desenvolver metástase ( $r_s = -0,603$ ;  $p = 0,001$ ).

Aproximadamente 40% das pacientes com um LNS positivo irão apresentar outros linfonodos axilares positivos (14, 15, 17-20, 28-32). Vimos que as pacientes apresentaram uma taxa de 22,2% de comprometimento axilar além do linfonodo sentinela, no entanto foram excluídas pacientes com células tumorais isoladas. No estudo ACOSOG Z0011, entre as pacientes que foram randomizadas para o esvaziamento axilar, 27% das pacientes apresentaram linfonodos no esvaziamento axilar com comprometimento de metástases.

No Trial IBSCG 23-01, foi avaliada a necessidade de esvaziamento axilar em pacientes com envolvimento axilar mínimo, ou seja, pacientes com micrometástase (metástase < 2mm) e sem invasão extracapsular. É um estudo de não inferioridade, randomizado e multicêntrico, o qual buscava determinar se a não realização do esvaziamento axilar é não inferior ao esvaziamento axilar em pacientes com 1 ou mais LN com micrometástase. As pacientes desse estudo apresentavam um perfil de paciente de bom prognóstico, e o objetivo primário era o tempo livre de doença. Nos resultados, não houve diferença na sobrevida livre de doença (esvaziamento axilar 87,8% vs biópsia do linfonodo sentinela 84,4%). Os resultados desses estudos suportam os do ACOSOG Z0011, no qual algumas pacientes puderam ser submetidas somente à biópsia do linfonodo sentinela sem necessidade de esvaziamento axilar.

O Amoros trial comparou o esvaziamento cirúrgico *versus* radioterapia axilar em pacientes com LNS positivo. Os resultados demonstraram prognósticos semelhantes em ambos os grupos. A taxa de recorrência axilar foi de 1,0 para o grupo RDT *versus* 0,5 para o grupo EA, sendo que no estudo AGOSOG os valores de recidiva axilar foram comparáveis a 0,9 para o grupo BLNS somente e 0,5 para o grupo que realizou EA (33).

A taxa de recidiva axilar após EA é muito baixa. Em nosso estudo encontramos duas pacientes com recidiva axilar, uma apresentou somente o LNS positivo e a outra tinha mais linfonodos comprometidos no EA. Quando falamos em taxa de recidiva axilar após uma BLNS positiva para metástase e não esvaziamento axilar, a referência se dá pela revisão de 30 artigos, incluindo 7.151 pacientes e com

um tempo médio de seguimento de 45 meses, e nesses a recorrência axilar foi de 0,3% para pacientes com MicroMTX e 0,7% para pacientes com macroMTX. Mesmo com o não EA, a taxa de recaída na axila é extremamente baixa (34).

Os estudos existentes corroboram a menor intervenção axilar com o não EA após LNS positivo na biópsia, até o momento não sendo observadas diferenças em sobrevida global e livre de doença. No entanto, ainda existem estudos em andamento ao redor do mundo nos moldes do ACOSOG Z0011 para responder a essa questão, entre eles está o POSNOC(35), que é um estudo randomizado em fase de recrutamento de pacientes previsto para terminar em 2023, o qual irá randomizar pacientes para nenhum tratamento na axilar *versus* RDT axilar ou EA.

Em Shandong, na China, está em fase de recrutamento o estudo Z0011-China, que é randomizado seguindo os critérios de inclusão do Z0011 e com objetivo primário de tempo livre de doença com 10 anos de seguimento, tendo seu término previsto para junho de 2025 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796444?term=axillary&cond=%22Breast+Neoplasms%22&rank=8>).

Entre outros estudos também podemos citar o Senomac Trial, conduzido por um grupo sueco que recruta pacientes em diversos centros mundiais, cuja pretensão é a de randomizar 3.700 pacientes com até 2 LN com MacroMTX para EA ou somente BLNS, com objetivo primário de mortalidade específica por câncer de mama. Seu término está previsto para dezembro de 2029 (36) (<http://senomac.se/>).

Ainda, outro estudo com as mesmas perspectivas de uma menor abordagem cirúrgica da axila é o SOUND trial (*Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound*), conduzido pelo grupo do Veronesi em Milão, Itália, que compara a BLNS *versus* observação (37).

---

## **Conclusão**

O comprometimento axilar é importante fator no prognóstico das pacientes com câncer de mama, e quanto maior o comprometimento da axilar pior será a sobrevida livre de doença e de morte. Acreditamos que se pode aplicar a conduta do ACOSOG Z0011 também nas pacientes do HCPA devido à alta sensibilidade do método no nosso meio.

## REFERÊNCIAS

1. JATOI, I.; HILSENBECK, S.G.; CLARK, G.M.; OSBORNE, C.K. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999 aug.; 17(8):2334-40. PubMed PMID: 10561295.
2. ATALAY, C. New concepts in axillary management of breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014 dec. 10;5(5):895-900. PubMed PMID: 25493227. Pubmed Central PMCID: 4259951.
3. FITZAL, F.; GALIMBERTI, V.; KUHN, T.; RUTGERS, E.J.; UNTCH, M. Lymph node staging in invasive breast cancer. *Breast care*. 2014 jul.; 9(3):211-4. PubMed PMID: 25177263. Pubmed Central PMCID: 4132218.
4. GIULIANO, A.E.; HAIGH, P.I.; BRENNAN, M.B.; HANSEN, N.M.; KELLEY, M.C.; YE, W. et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology* – official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000 Jul;18(13):2553-9. PubMed PMID: 10893286.
5. FISHER, B.; JEONG, J.H.; ANDERSON, S.; BRYANT, J.; FISHER, E.R.; WOLMARK, N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *The New England journal of medicine*. 2002 aug.; 22;347(8):567-75. PubMed PMID: 12192016.
6. VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G.; LUINI, A.; ZURRIDA, S.; GALIMBERTI, V. et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *The Lancet Oncology*. 2006 dec.; 7(12):983-90. PubMed PMID: 17138219.
7. GIULIANO A.E.; HUNT, K.K.; BALLMAN, K.V.; BEITSCH, P.D.; WHITWORTH, P.W.; BLUMENCRANZ, P.W. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011 feb.; 09;305(6):569-75. PubMed PMID: 21304082. Pubmed Central PMCID: 5389857.
8. JERUSS, J.S.; WINCHESTER, D.J.; SENER, S.F.; BRINKMANN, E.M.; BILIMORIA, M.M.; BARRERA, E. Jr. et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2005 jan.; 12(1):34-40. PubMed PMID: 15827776.
9. NAUMANN, D.N.; SINTLER, M. The surgeon as the most important factor in lymph node harvest during axillary clearance. *Anticancer research*. 2013 sep.; 33(9):3935-9. PubMed PMID: 24023331.

10. LEI, L.; CHEN, Z.Z.; ZHENG, Y.B.; CHEN, B.; WANG, X.; WANG, X.J. [Clinical features and risk factors for recurrence in mucinous breast cancer]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2017 apr.; 23;39(4):274-9. PubMed PMID: 28550667.
11. GIULIANO, A.E.; GANGI, A. Sentinel node biopsy and improved patient care. *The breast journal*. 2015 jan.-feb.; 21(1):27-31. PubMed PMID: 25546431.
12. ROBINSON, K.A.; POCKAJ, B.A.; WASIF, N.; KAUFMAN, K.; GRAY, R.J. Have the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial results influenced the number of lymph nodes removed during sentinel lymph node dissection? *American journal of surgery*. 2014 dec.; 208(6):1060-4; discussion 3-4. PubMed PMID: 25312842.
13. GALIMBERTI, V.; COLE, B.F.; ZURRIDA, S. Update of International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 To Compare Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Patients with Clinically Node Negative Breast Cancer and Micrometastases in the Sentinel Node. Disponível em: [http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L\\_150](http://www.abstracts2view.com/sabcs11/view.php?nu=SABCS11L_150). [January 17, 2013].
14. Clinical practice guidelines in oncology. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). [April 01, 2014].
15. LYMAN, G.H.; GIULIANO, A.E.; SOMERFIELD, M.R.; BENSON, A.B. 3rd.; BODURKA, D.C.; BURSTEIN, H.J. et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology – official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 oct.; 20;23(30):7703-20. PubMed PMID: 16157938.
16. KRAG, D.; WEAVER, D.; ASHIKAGA, T.; MOFFAT, F.; KLIMBERG, V.S.; SHRIVER, C. et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine*. 1998 oct.; 01;339(14):941-6. PubMed PMID: 9753708.
17. ALBERTINI, J.J.; LYMAN, G.H.; COX, C.; YEATMAN, T.; BALDUCCI, L.; KU, N. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama*. 1996 dec.; 11;276(22):1818-22. PubMed PMID: 8946902.
18. GIULIANO, A.E.; JONES, R.C.; BRENNAN, M.; STATMAN, R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of clinical oncology – official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 jun.; 15(6):2345-50. PubMed PMID: 9196149.
19. VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; GALIMBERTI, V.; VIALE, G.; ZURRIDA, S.; BEDONI, M. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer

with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 jun.; 28;349(9069):1864-7. PubMed PMID: 9217757.

20. BORGSTEIN, P.J.; PIJPERS, R.; COMANS, E.F.; VAN DIEST, P.J.; BOOM, R.P.; MEIJER, S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998 mar.; 186(3):275-83. PubMed PMID: 9510258.

21. CARLSON, G.W.; WOOD, W.C. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *Jama*. 2011 feb.; 09;305(6):606-7. PubMed PMID: 21304087.

22. CHAGPAR, A.B. Clinical significance of minimal sentinel node involvement and management options. *Surgical oncology clinics of North America*. 2010 jul.; 19(3):493-505. PubMed PMID: 20620923.

23. NAIK, A.M.; FEY, J.; GEMIGNANI, M.; HEERDT, A.; MONTGOMERY, L.; PETREK, J. et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Annals of surgery*. 2004 sep.; 240(3):462-8; discussion 8-71. PubMed PMID: 15319717. Pubmed Central PMCID: 1356436.

24. HWANG, R.F.; GONZALEZ-ÂNGULO, A.M.; YI, M.; BUCHHOLZ, T.A.; MERIC-BERNSTAM, F.; KUERER, H.M. et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer*. 2007 aug.; 15;110(4):723-30. PubMed PMID: 17587208.

25. FANT, J.S.; GRANT, M.D.; KNOX, S.M.; LIVINGSTON, S.A.; RIDL, K.; JONES, R.C. et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Annals of surgical oncology*. 2003 mar.; 10(2):126-30. PubMed PMID: 12620906.

26. SANTOS SDA, S.; MELO, L.R.; KOIFMAN, R.J.; KOIFMAN, S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2013 nov.; 29(11):2230-40. PubMed PMID: 24233038.

27. HARDING, C.; POMPEI, F.; BURMISTROV, D.; WELCH, H.G.; ABEBE, R.; WILSON, R. Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties. *JAMA internal medicine*. 2015 sep.; 175(9):1483-9. PubMed PMID: 26147578.

28. KRAG, D.N.; ANDERSON, S.J.; JULIAN, T.B.; BROWN, A.M.; HARLOW, S.P.; ASHIKAGA, T. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2007 oct.; 8(10):881-8. PubMed PMID: 17851130.

29. KRAG, D.N.; ANDERSON, S.J.; JULIAN, T.B.; BROWN, A.M.; Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010 Oct;11(10):927-33. PubMed PMID: 20863759. Pubmed Central PMCID: 3041644.
30. TURNER, R.R.; CHU, K.U.; QI, K.; BOTNICK, L.E.; HANSEN, N.M.; GLASS, E.C. et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000 aug.; 01;89(3):574-81. PubMed PMID: 10931456.
31. KRAG, D.N.; WEAVER, D.L.; ALEX, J.C.; FAIRBANK, J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology*. 1993 dec.; 2(6):335-9; discussion 40. PubMed PMID: 8130940.
32. GIULIANO, A.E.; KIRGAN, D.M.; GUENTHER, J.M.; MORTON, D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery*. 1994 sep.; 220(3):391-8; discussion 8-401. PubMed PMID: 8092905. Pubmed Central PMCID: 1234400.
33. DONKER, M.; STRAVER, M.E.; VAN TIENHOVEN, G.; VAN DE VELDE, C.J.; MANSEL, R.E. Litiere S, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome. *European journal of cancer*. 2013 jun.; 49(9):2093-100. PubMed PMID: 23522754.
34. FRANCISSSEN, C.M.; DINGS, P.J.; VAN DALEN, T.; STROBBE L.J.; VAN LAARHOVEN, H.W.; DE WILT, J.H. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Annals of surgical oncology*. 2012 dec.; 19(13):4140-9. PubMed PMID: 22890590. Pubmed Central PMCID: 3505491.
35. GOYAL, A.; DODWELL, D. Posnoc: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. *Clinical oncology*. 2015 dec.; 27(12):692-5. PubMed PMID: 26254841.
36. DE BONIFACE, J.; FRISELL, J.; ANDERSSON, Y.; BERGKVIST, L.; AHLGREN, J.; RYDEN L. et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC cancer*. 2017 may.; 26;17(1):379. PubMed PMID: 28549453. Pubmed Central PMCID: 5446737.
37. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan

(SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast.* 2012 Oct;21(5):678-81. PubMed PMID: 22835916.

## **Legendas**

Tabela 1 - Características da amostra.

Tabela 2 - Características histopatológicas.

Tabela 3 - Número de LNS ressecados e risco correspondente de doença axilar residual.

Tabela 4 - Recidiva locorregional conforme doença axilar residual.

Tabela 5 - Doença metastática conforme doença axilar residual.

Tabela 6 - Risco de morte conforme doença axilar residual.

Tabela 7 - Risco de doença axilar residual, recidiva e morte conforme IHQ.

Figura 1 - Tamanho da MTX do LNS e relação com doença axilar residual.

Figura 2 – Número de mortes EA negativo x EA positivo

Tabela 1

|                                  | <b>Média</b> |
|----------------------------------|--------------|
| Idade (anos)                     | 53,8 ± 12    |
| Linfonodos sentinelas ressecados | 1,6 ± 0,79   |
| Linfonodos ressecados no EA      | 14,7 ± 4,1   |
| Tamanho da MTX no LNS (mm)       | 9,2 ± 8,3    |
| Tempo de seguimento (meses)      | 67,3 ± 23,9  |
| Tamanho do tumor (mm)            | 23,4 ± 8,5   |

Tabela 2

|               |                  | <b>n = 27<br/>(100%)</b> | <b>Doença residual n = 6<br/>(22,2%)</b> |
|---------------|------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| Histologia    | CDI – SOE        | 23 (85,2)                | 5 (83,3)                                 |
|               | CLI              | 2 (7,4)                  | 1 (16,7)                                 |
|               | CDI              | 1 (3,7)                  | 0                                        |
|               | CMCI             | 1 (3,7)                  | 0                                        |
| Focalidade    | Unifocal         | 19 (70,4)                | 4 (66,7)                                 |
|               | Multifocal       | 8 (29,6)                 | 1 (16,7)                                 |
| Tamanho tumor | T1               | 11 (40,7)                | 2 (33,3)                                 |
|               | T2               | 16 (59,3)                | 4 (66,7)                                 |
| Grau          | I                | 3 (11,1)                 | 0                                        |
|               | II               | 14 (51,9)                | 4 (66,7)                                 |
|               | III              | 10 (37)                  | 2 (33,3)                                 |
| ILV           | Ausente          | 17 (63)                  | 3 (50)                                   |
|               | Presente         | 7 (25,9)                 | 2 (33,3)                                 |
|               | Não especificado | 3 (11,1)                 | 1 (16,7)                                 |
| CIE           | Ausente          | 17 (63)                  | 5 (83,3)                                 |
|               | Presente         | 7 (25,9)                 | 0                                        |
|               | Não especificado | 3 (11,1)                 | 1 (16,7)                                 |
| RE            | Positivo         | 20 (74,1)                | 4 (66,7)                                 |
|               | Negativo         | 6 (22,2)                 | 1 (16,7)                                 |
|               | Não especificado | 1 (3,7)                  | 1 (16,7)                                 |
| RP            | Positivo         | 17 (63)                  | 4 (66,7)                                 |
|               | Negativo         | 9 (33,3)                 | 1 (16,7)                                 |
|               | Não especificado | 1 (3,7)                  | 1 (16,7)                                 |
| HER-2         | Positivo         | 1 (3,7)                  | 0                                        |
|               | Negativo         | 21 (77,8)                | 5 (83,3)                                 |
|               | Não especificado | 5 (18,5)                 | 1 (16,7)                                 |
| LND sentinela | Micrometástase   | 4 (14,8)                 | 1 (16,6)                                 |
|               | Macrometástase   | 23 (85,2)                | 5 (83,3)                                 |

Abreviações: CDI, carcinoma ductal invasor; CLI, carcinoma lobular invasor; ILV, invasão linfovascular; CIE, componente intraductal extenso; CMCI, carcinoma medular invasor; RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER-2, Human Epidermal growth factor Receptor 2; LND, linfonodo

Tabela 3

| <b>Nº LNS positivos</b> | <b>Total LNS excisado</b> | <b>Nº pacientes</b> | <b>Doença axilar residual</b> |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------|
| 1 (n = 21)              | 1                         | 16                  | 5                             |
|                         | 2                         | 3                   | 0                             |
|                         | 3                         | 2                   | 0                             |
| 2 (n = 4)               | 2                         | 3                   | 1                             |
|                         | 3                         | 1                   | 0                             |
| 3 (n = 2)               | 3                         | 2                   | 0                             |

Tabela 4

| <b>Recidiva<br/>Locorregional</b> | <b>Doença axilar<br/>residual presente</b> | <b>Doença axilar<br/>residual ausente</b> | <b>Total</b> |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Não                               | 4 (17,4%)                                  | 19 (82,6%)                                | 23           |
| Mama                              | 0                                          | 1                                         | 1            |
| Axilar                            | 1                                          | 1                                         | 2            |
| Dado não<br>disponível            | 1                                          | 0                                         | 1            |
| Total                             | 6                                          | 21                                        | 27           |

Tabela 5

| <b>Doença Metastática</b> | <b>Doença axilar residual presente</b> | <b>Doença axilar residual ausente</b> | <b>Total</b> |
|---------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Não                       | 2 (33,3%)                              | 18 (85,7%)                            | 20           |
| Óssea                     | 1                                      | 0                                     | 1            |
| Pulmonar                  | 1                                      | 1                                     | 2            |
| Óssea e pulmonar          | 0                                      | 1                                     | 1            |
| Óssea e hepática          | 1                                      | 1                                     | 2            |
| Perda seguimento          | 1                                      | 0                                     | 1            |
| Total metástase           | 3 (50%)                                | 3 (14,2%)                             |              |

Tabela 6

| <b>Morte</b>     | <b>Doença axilar<br/>residual presente</b> | <b>Doença axilar<br/>residual ausente</b> | <b>Total</b> |
|------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Sim              | 3 (75%)                                    | 1 (25%)                                   | 4            |
| Não              | 2 (9%)                                     | 20 (90,9%)                                | 22           |
| Perda seguimento | 1                                          | 0                                         | 1            |
| Total            | 6                                          | 21                                        | 27           |

Tabela 7

| <b>IHQ</b>          | <b>Doença axilar residual presente</b> | <b>Doença axilar residual ausente</b> | <b>Recidiva</b> | <b>Morte</b> |
|---------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------|
| Luminal A           | 3                                      | 9                                     | 0               | 0            |
| Luminal B           | 2                                      | 4                                     | 3               | 2            |
| Triplo negativo     | 1                                      | 2                                     | 1               | 1            |
| HER-2 positivo      | 0                                      | 1                                     | 1               | 0            |
| Dado não disponível | 0                                      | 5                                     | 1               | 1            |

Figura 1

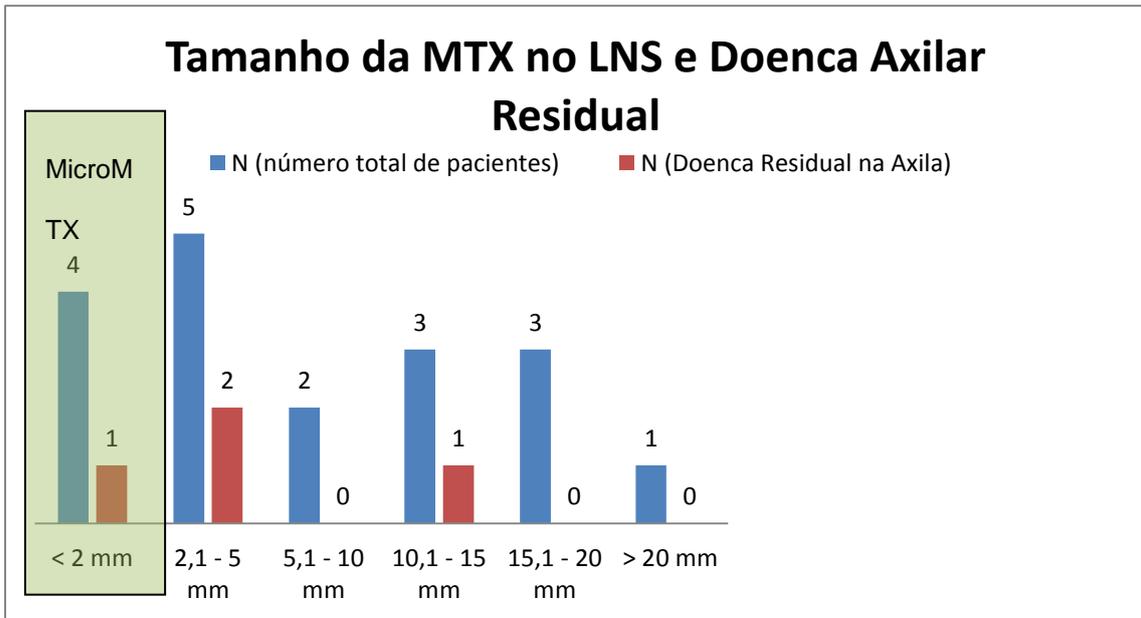
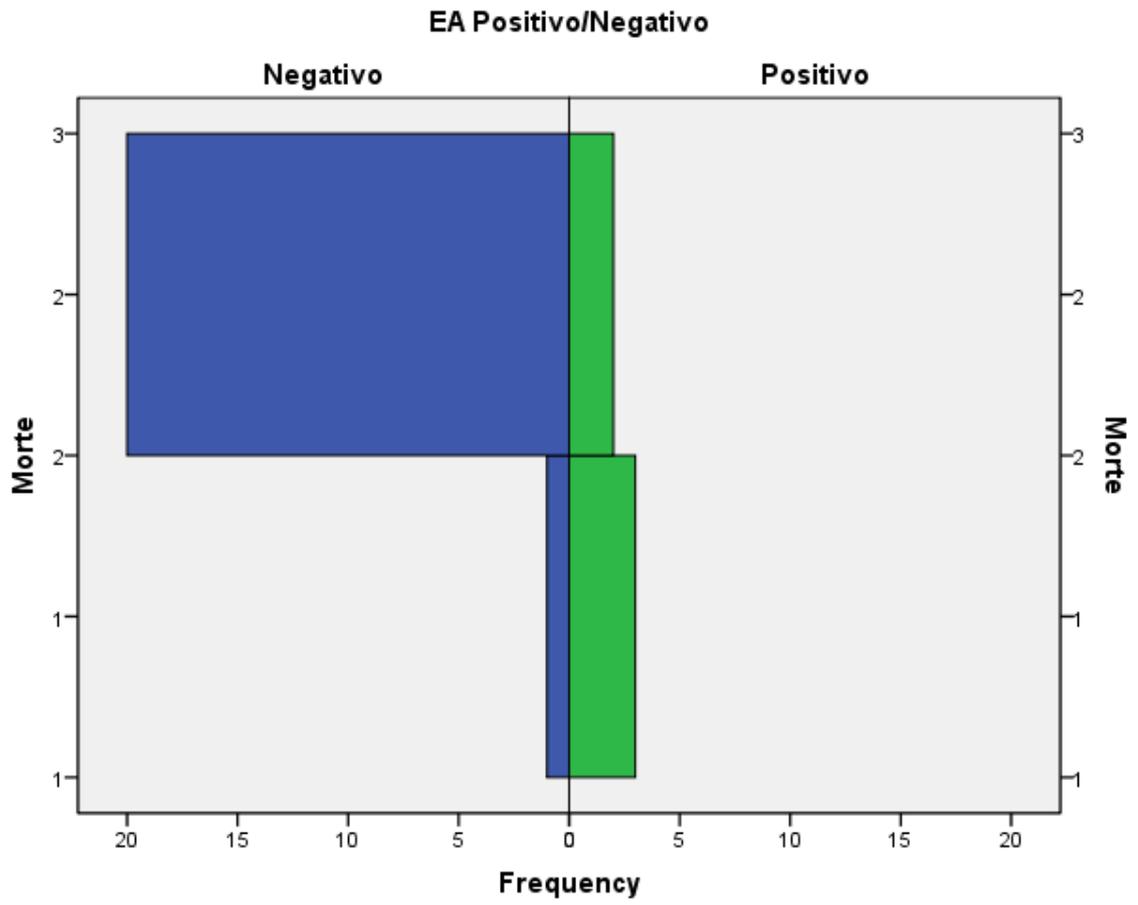


Figura 2



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pacientes com perfil clínico e patológico mais favorável podem ter o benefício de não passar pelo procedimento de esvaziamento axilar. Portanto, a adequada avaliação clínica pré-operatória e o conhecimento da biologia tumoral nos permite selecionar candidatas à pesquisa do linfonodo sentinela e ao não esvaziamento axilar mesmo após um resultado positivo para metástase na análise do linfonodo.

## **PERSPECTIVAS**

Toda alteração de prática médica, sendo clínica ou cirúrgica, sempre busca o benefício do sujeito maior, que é o paciente. Os dados deste estudo podem colaborar para definição do perfil da paciente em que não será necessária a realização do esvaziamento axilar. Desta forma, a cirurgia menos agressiva promove uma melhor qualidade de vida sem prejuízo oncológico.

## CIP - Catalogação na Publicação

Fontana, Vivian

Extensão do comprometimento axilar após biópsia de linfonodo sentinela positivo nas pacientes com câncer de mama operadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Vivian Fontana. -- 2017.

71 f.

Orientador: Jorge Villanova Biazús.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Neoplasias da Mama. 2. Biópsia de Linfonodo Sentinela. 3. Mastectomia Segmentar. 4. Excisão de Linfonodo. I. Biazús, Jorge Villanova, orient. II. Título.