

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

INGRID RUBIM DALVI

CIRURGIA AXILAR NO CÂNCER DE MAMA

VITÓRIA

2016

INGRID RUBIM DALVI

CIRURGIA AXILAR NO CÂNCER DE MAMA

Monografia apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito à obtenção do título de Residência Médica em Mastologia.

Orientador: Dr. Roberto de Oliveira Lima

VITÓRIA

2016

INGRID RUBIM DALVI

CIRURGIA AXILAR NO CÂNCER DE MAMA

Monografia apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito à obtenção do título de Residência Médica em Mastologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2016.

Orientador: Dr. Roberto de Oliveira Lima

Dra. Carolina Loyola Prest Ferrugini

Dra. Janine Martins Machado

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus, por permitir que este momento fosse possível.
- Ao meu marido Alessandro, pelo amor, carinho e compreensão.
- Às minhas filhas maravilhosas, Sofia e Elisa, que mesmo tão pequenas, souberam compreender as minhas ausências e foram fonte de coragem e determinação para que eu atingisse este objetivo.
- Aos meus pais, Jonas e Rosélia, pelo apoio constante e pelo amor eterno.
- Aos meus sogros, Arthur e Julinha, por me darem suporte e consolo nos momentos difíceis.
- Ao meu orientador, amigo e mestre, Dr. Roberto Lima, por ter me confiado tantos ensinamentos e por acreditar na minha capacidade de vencer.
- Aos meus preceptores e colegas de residência, amigos para toda a vida, com quem tanto pude aprender.
- Às pacientes atendidas no serviço de mastologia do HUCAM, que muito contribuíram para a minha formação profissional e pessoal.

Dedico este trabalho às minhas filhas,
Sofia e Elisa, para que elas jamais
desistam de lutar pelos seus sonhos.

RESUMO

Objetivos: abordar evolutivamente os aspectos da cirurgia axilar no câncer de mama e mostrar os benefícios e a aplicabilidade da Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS) na atualidade.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema, através de buscas na base de dados Pubmed, livros de mastologia, diretrizes internacionais e em trabalhos e apresentações de importantes congressos de mastologia.

Resultados: Historicamente considerada o tratamento axilar padrão para o câncer de mama, a Linfadenectomia Axilar (LA) tem sido gradativamente substituída pela BLS. Com este método, pôde-se estadiar a axila com menor morbidade e com melhor qualidade de vida. Estudos randomizados comprovaram a capacidade do linfonodo sentinela em predizer o *status* axilar, sem impactar no controle da doença, validando o uso da técnica para o câncer de mama inicial. Posteriormente, novos trabalhos ampliaram o uso da BLS para pacientes com comprometimento axilar limitado e ao cenário da neoadjuvância, porém ainda com algumas limitações. Estudos em andamento visam avaliar novas abordagens terapêuticas para a axila.

Conclusões: A biópsia do linfonodo sentinela é hoje recomendada como a abordagem padrão para a maioria das pacientes com indicação de tratamento cirúrgico para câncer de mama. A omissão do esvaziamento axilar trouxe muitos benefícios, sem prejuízo à segurança oncológica nos casos em que o procedimento está formalmente indicado.

Palavras-chave: câncer de mama, cirurgia axilar, biópsia do linfonodo sentinela.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the aspects of axillary surgery in breast cancer and show the benefits and applicability of Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB).

Methods: A review of the literature was carried out through searches in the Pubmed database, mastology books, international guidelines, and in the presentations of important breast cancer conferences.

Results: Historically considered the standard axillary treatment for breast cancer, Axillary Lymph Node Dissection (ALND) has been gradually replaced by SLNB. With this method, regional staging could be done with lower morbidity and better quality of life. Randomized trials have demonstrated the ability of the sentinel lymph node to predict axillary status without impacting disease control, validating the use of the technique initially for early breast cancer. Subsequently, new studies expanded its use for patients with limited axillary involvement and neoadjuvance, but still with some limitations. Current studies are aimed at evaluating new axillary therapeutic approaches.

Conclusions: Sentinel lymph node biopsy is now recommended as the standard approach for most patients undergoing surgical treatment for breast cancer. The omission of ALND has brought many benefits to patients, with no harm to oncological safety, in cases where the procedure is formally indicated.

Key-words: breast cancer, axillary surgery, sentinel lymph node biopsy.

SUMÁRIO

1. Introdução	09
2. Metodologia	09
3. Histórico	09
4. Linfonodo Sentinela	11
5. Validação da BLS no Câncer de Mama	12
6. Benefícios da BLS	13
7. Novas aplicações da BLS	14
7.1 Comprometimento linfonodal na axila clinicamente negativa	14
7.2 BLS e quimioterapia neoadjuvante	16
8. Perspectivas futuras	19
9. Conclusões	20
Referências	21

1. Introdução

A Linfadenectomia Axilar (LA) foi o tratamento regional padrão para o câncer de mama por muitos anos. A avaliação do comprometimento linfonodal é de grande importância para estadiamento, prognóstico e tomada de decisão relativas a terapias adjuvantes.

Através dos avanços no rastreamento e da detecção da neoplasia mamária em estágios iniciais, a cirurgia para o câncer de mama tornou-se mais conservadora. Isto também ocorreu com a cirurgia axilar, que tem sido gradativamente substituída pela Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS) (1).

O presente estudo tem por objetivo abordar evolutivamente os aspectos da cirurgia axilar no câncer de mama e mostrar os benefícios e a aplicabilidade da BLS na atualidade.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre a cirurgia axilar no câncer de mama. O levantamento bibliográfico foi realizado através de buscas na base de dados Pubmed, em livros de mastologia, diretrizes internacionais e em trabalhos e aulas referentes ao tema, apresentados nos congressos de oncologia e mastologia da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) e SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*).

3. Histórico

A linfadenectomia axilar (LA) foi introduzida por William Halsted no século XIX como parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama, a mastectomia radical. Esta cirurgia consiste na retirada de toda a mama, músculo peitoral, e linfadenectomia axilar nos níveis I, II e III de Berg (2). Para Halsted, a cirurgia deveria ser o mais radical possível, pois acreditava que “o tumor disseminava-se de maneira ordenada da mama para os linfonodos e daí para os órgãos distantes” (FRASSON, 2013, p.

251) – Paradigma Halstediano (3). A cirurgia axilar era importante para o correto estadiamento e para o controle regional da doença.

A mastectomia radical à Halsted foi o tratamento padrão ouro para o câncer de mama até meados da década de 1970, quando estudos clínicos começaram a mostrar que tratamentos cirúrgicos menos agressivos na mama eram tão eficazes quanto a mastectomia radical, em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Fisher *et al*, com o estudo NSABP B-04, randomizaram 1.079 pacientes com tumores operáveis e axila clinicamente negativa para mastectomia radical, mastectomia total e radioterapia regional ou mastectomia total apenas. Também randomizaram 586 pacientes com axila clinicamente positiva para mastectomia radical ou mastectomia total e radioterapia regional. Nenhum tratamento adjuvante sistêmico foi realizado. Apesar de ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos com axila negativa quanto a recidiva locorregional ($p = 0,002$), não houve diferença quanto a metástase a distância, sobrevida livre de doença e sobrevida global nestas pacientes em 20 anos de seguimento. Também não foram observadas diferenças entre os grupos com axila clinicamente positiva. Outro dado relatado foi a presença de linfonodos comprometidos em cerca de 40% das pacientes com axila clinicamente negativa e submetidas à mastectomia radical. Entretanto, apenas 18,6% das pacientes do grupo mastectomia total apresentaram posterior confirmação patológica de linfonodos regionais comprometidos. Com este estudo, os autores mostraram que a mastectomia radical não apresentou vantagens em relação aos demais tratamentos, e os resultados apresentados não demonstraram aumento de sobrevida das pacientes que receberam radioterapia ou ressecção cirúrgica inicial de linfonodos comprometidos e não diagnosticados clinicamente (4). Fisher acreditava que o câncer de mama era uma doença sistêmica desde o princípio, e que o tratamento locorregional instituído não alteraria a sobrevida global, modificando o então paradigma vigente (5).

Outros estudos se seguiram, demonstrando a eficácia e segurança da cirurgia conservadora na mama (6,7), porém não houve alterações significativas no tratamento da axila naquele momento. Somente na década de 1990 a cirurgia axilar passou a sofrer modificações, quando se passou a empregar a Biópsia do Linfonodo

Sentinela (BLS) para o câncer de mama (3). Desta forma, muitas pacientes puderam ser poupadas de cirurgias extensas, proporcionando a elas menor morbidade e melhor cosmética.

4. Linfonodo Sentinela

O termo Linfonodo Sentinela foi proposto inicialmente por Gould *et al* em 1960, quando descreveram a exérese de um linfonodo regional durante uma cirurgia de parotidectomia, cuja avaliação por congelação intraoperatória identificou células tumorais metastáticas (8). Em 1977, Cabanas *et al* relataram a identificação do linfonodo sentinela em cirurgia para câncer de pênis. Ainda nesta década, Kett *et al* descreveram a linfografia da mama. Através da infiltração de um contraste nos vasos linfáticos da mama e de um corante azul periareolar, eles observaram que a drenagem linfática mamária era unidirecional, migrando inicialmente para um único linfonodo, e posteriormente para os demais, pertencentes ao sistema próximo a veia axilar (9). Finalmente, em 1992, Morton *et al* aliaram a técnica de mapeamento linfático à ressecção intraoperatória seletiva de linfonodos regionais, identificados durante a cirurgia para tratamento de melanoma (10). O linfonodo sentinela foi considerado o primeiro sítio de doença metastática, e viria a desempenhar importante papel na evolução da cirurgia oncológica como um todo.

O conceito de Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS) está baseado em dois princípios básicos: na existência de uma drenagem linfática ordenada em determinado grupo de linfonodos regionais, e no fato do primeiro linfonodo da cadeia atuar como filtro de células tumorais, sendo assim capaz de prever o estado da cadeia linfática em questão (9).

Os primeiros relatos da BLS para câncer de mama foram descritos na década de 1990. Giuliano *et al* em 1994, relatou a aplicação do corante azul *blue dye* no parênquima da mama e no interior do tumor para mapeamento e identificação intraoperatória do linfonodo sentinela (11). Krag *et al* descreveram a técnica utilizando o radiomarcador tecnécio-99 m sulfúrico coloidal, e detecção do linfonodo sentinela através de um detector manual de radiação gama (*Gamma Probe*) (12).

5. Validação da BLS no Câncer de Mama

Importantes estudos validaram o uso da BLS nas pacientes com câncer de mama inicial. Veronesi *et al* randomizaram 516 pacientes com tumores menores ou iguais a 2cm (cT1) e axila clinicamente negativa (cN0) para BLS e linfadenectomia axilar (LA) até o terceiro nível de Berg ou BLS somente. Pacientes deste grupo que apresentaram metástases para o linfonodo sentinela também receberam linfadenectomia axilar. Foi utilizado radiotraçador Tecnécio-99m para identificação do linfonodo sentinela. Este não foi identificado em oito pacientes (1,2% do total), e estas foram excluídas do estudo (taxa de identificação do linfonodo sentinela de 98,8%). A quantidade de linfonodos comprometidos foi semelhante em ambos os grupos (32,3% no grupo BLS + LA e 35,5% no grupo BLS). No grupo que recebeu BLS + linfadenectomia axilar, foram identificados linfonodos comprometidos não-sentinela em 4,6% das pacientes que não apresentaram metástase no linfonodo sentinela, com um resultado falso negativo de 8,8% (8 de 91 pacientes com linfonodos positivos não foram identificadas). A acurácia do *status* do linfonodo sentinela nas pacientes do grupo BLS + LA foi de 96,9%, com sensibilidade de 91,2% e especificidade de 100%. Foi relatada melhor mobilidade do membro superior e menos dor nas pacientes que foram submetidas à BLS apenas. Em *follow up* médio de 46 meses, não houve diferença significativa quanto a recorrência locorregional, metástase a distância e sobrevida global. (13). Estes resultados foram mantidos no longo prazo, como relatado em publicação de 2010, com seguimento médio de 10 anos (14).

De forma semelhante, Krag *et al* randomizaram 3.989 pacientes com tumores menores que 4cm e axila clinicamente negativa para BLS + LA ou BLS apenas, realizando a linfadenectomia nos casos em que o linfonodo sentinela estivesse comprometido. A taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 97%, utilizando-se radiotraçador e corante azul. Em *follow up* médio de 8 anos, não foi observada diferença estatística entre os grupos quanto a sobrevida global (91,8 x 90,3%), sobrevida livre de doença (82,4 x 81,5%) ou recorrência locorregional (3,1 x 3,1%). (15). Julian T, em Reunião Anual da ASCO – American Society of Clinical Oncology – de 2013, mostrou que o braço submetido a BLS e LA obteve 9,8% de resultados falso negativos no linfonodo sentinela, e, ainda assim, não apresentou impacto

quanto a sobrevida global, sobrevida livre de doença e recorrência locorregional em *follow up* de 10 anos. (16).

Em ambos os estudos, a taxa de recorrência axilar foi comparável e extremamente baixa. Outros estudos apresentaram resultados semelhantes. Em uma revisão sistemática de 13 estudos, com 3.184 pacientes, Smidt *et al.* relataram uma taxa de recorrência axilar de 0,25% em *follow up* médio de 21 meses, sendo que, em um terço destas pacientes, havia também metástase a distância (17).

A biópsia do linfonodo sentinela se difundiu pelo mundo e tornou-se o método de escolha para abordagem axilar em pacientes com tumor de mama inicial e axila clinicamente negativa (9).

6. Benefícios da Biópsia do Linfonodo Sentinela

O *status* dos linfonodos regionais é um importante fator prognóstico no câncer de mama. A axila recebe cerca de 85% da drenagem linfática mamária, e é o local mais acometido pela disseminação regional da neoplasia. Como a BLS é capaz de prever o acometimento metastático axilar, a LA já não é mais necessária com o propósito de estadiamento. Desta forma, a BLS tornou possível a identificação de pacientes que não necessitam esvaziamento axilar, poupando-as das complicações relacionadas a este procedimento (18).

A LA pode levar a complicações graves, como a lesão dos nervos motores (n. torácico longo e n. toracodorsal) e a lesão ou trombose da veia axilar. Essas complicações, entretanto, são hoje bastante raras. As complicações mais comuns são moderadas e leves, e incluem o linfedema do membro superior homolateral, dor e parestesia axilar e do braço, e complicações precoces, como os hematomas, hemorragias, seroma e necrose de pele (5).

O seroma pode ocorrer em até 30% dos casos, e é mais comum em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) elevado, portadoras de hipertensão arterial crônica e naquelas com maior volume drenado nos 3 primeiros dias após a cirurgia. (19).

O linfedema é, sem dúvida, uma das maiores complicações relacionadas à linfadenectomia. Pode estar presente em até 23% das pacientes submetidas a

linfadectomia axilar (20), enquanto que incidência desta complicação após a BLS varia de 2 a 7% nos principais estudos (9).

Em estudo randomizado, Mansel *et al* compararam qualidade de vida e morbidade pós cirúrgica em 1031 pacientes submetidas à BLS ou esvaziamento axilar. Demonstraram que o risco relativo de linfedema e de perda sensorial foi significativamente menor no grupo submetido à BLS em 12 meses após a cirurgia [RR = 0,37 (95% CI, 0,23-0,60) e 0,37 (95% CI, 0,27-0,50), respectivamente]. Utilização de dreno, duração da internação hospitalar e tempo para retornar às atividades habituais também foram significativamente menores no grupo submetido à BLS apenas ($p < 0,001$). Durante o período estudado, também foram observados melhor qualidade de vida e menor disfunção do membro superior ipsilateral ($p \leq 0,003$) (21).

Os benefícios da BLS foram tão evidentes que logo surgiram muitos outros estudos para avaliar a aplicabilidade do procedimento em situações não incluídas inicialmente (9).

7. Novas aplicações da BLS

As contra-indicações iniciais à biópsia do linfonodo sentinela já não aplicam ao cenário atual. Todas as pacientes com axila clinicamente negativa podem ser candidatas à BLS, e mesmo aquelas com comprometimento axilar detectado ao método não necessariamente necessitarão realizar esvaziamento axilar. Permanecem como contra-indicações apenas o carcinoma inflamatório e a presença de comprometimento axilar significativo, confirmado patologicamente (9).

7.1 Comprometimento linfonodal na axila clinicamente negativa

Importantes estudos avaliaram a aplicabilidade da biópsia do linfonodo sentinela como única abordagem axilar em pacientes que apresentaram acometimento limitado da axila, detectado durante o procedimento. Inicialmente considerada uma indicação clássica de linfadectomia axilar, hoje esta é uma abordagem recomendada por respeitados *guidelines* internacionais, como o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (22).

No estudo IBCSG 23-01, Galimbert *et al.* randomizaram 934 pacientes com tumores ≤ 5 cm e micrometástase em pelo menos 1 linfonodo sentinela (≤ 2 mm), sem extensão extracapsular, para esvaziamento axilar ou observação apenas. Em *follow up* médio de 57 meses, não foi observada diferença significativa na sobrevida global e sobrevida livre de doença. Desta forma, concluíram que a linfadenectomia axilar deve ser evitada quando houver comprometimento micrometastático, minimizando as complicações relacionadas à cirurgia axilar, sem impacto adverso na sobrevida. (23).

Giuliano *et al.* publicaram importante estudo randomizado comparando a realização ou omissão da LA em 991 pacientes selecionadas que apresentaram até 2 linfonodos sentinelas comprometidos pela neoplasia mamária (ACOSOG Z0011). Todas as pacientes incluídas no estudo apresentavam tumores de até 5 cm (T1/2), axila clinicamente negativa (cN0), não receberam terapia sistêmica neoadjuvante e foram submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia mamária. Em *follow up* médio de 6,3 anos, foi observado comprometimento linfonodal adicional (linfonodos não-sentinela) em 27% das pacientes que receberam LA. Mesmo assim, a taxa de recorrência local foi 1,8% nas pacientes submetidas à BLS e 3,6% naquelas que receberam LA, e a taxa de recorrência regional foi 0,9% no grupo BLS e 0,5% no grupo LA, ambos sem diferença estatística. Também não foi observada diferença estatisticamente significativa quanto a sobrevida global e sobrevida livre de doença (24). Recentemente publicada, a atualização deste estudo, com *follow up* médio de 9,25 anos, reforçou os resultados previamente apresentados. Apenas uma nova recidiva regional foi documentada neste período. O tamanho tumoral, o grau histológico e receptores hormonais negativos foram identificados como fatores independentes de pior prognóstico e associados a recorrência locorregional, sem diferença entre os grupos analisados. Também não houve benefício em sobrevida global ou livre de doença para nenhum dos braços do estudo (25). Alguns desvios no protocolo de radioterapia foram documentados no presente estudo e reportados por Jagsi *et al.* Estes desvios, porém, foram distribuídos de forma semelhante entre os grupos, não sendo observada diferença significativa quanto ao uso de campos adicionais entre eles. Além disso, este fato não teve associação com recorrência axilar ($p = 0,80$) e a irradiação do campo supraclavicular não teve impacto na sobrevida (26).

Outro estudo que envolveu pacientes com linfonodos sentinela positivos foi o AMAROS Trial, no qual 4.806 pacientes com tumores T1/2 cN0 foram randomizadas para linfadenectomia ou radioterapia axilar, caso apresentassem comprometimento do linfonodo sentinela. Destas, 1.425 apresentaram linfonodo positivo para neoplasia, sendo realizada a LA em 744 pacientes e radioterapia axilar nas 681 restantes. Em *follow up* médio de 6,1 anos não se observaram diferenças significativas quanto a recidivas locais, sobrevida global ou sobrevida livre de doença. A ocorrência de linfedema, entretanto, foi significativamente menor, em 5 anos, no grupo submetido a radioterapia (23% x 11%, $p < 0,001$) (20).

Com respaldo da literatura, recomenda-se hoje que pacientes com tumores com até 5 cm, axila clinicamente negativa, submetidas a cirurgia conservadora e irradiação mamária, e que apresentem até dois linfonodos comprometidos por macrometástases à BLS, não necessitam cirurgia axilar adicional. Nas pacientes submetidas à mastectomia e que receberão radioterapia, a linfadenectomia axilar poderá ser substituída pela radioterapia caso BLS positiva, para controle regional da doença (22).

7.2 BLS e quimioterapia neoadjuvante

Com o crescente uso da terapia sistêmica neoadjuvante, após demonstração dos benefícios *in vivo* do tratamento por grandes estudos randomizados (27,28), passou-se a questionar se a BLS seria possível para este grupo de pacientes.

Hunt *et al.* (MD Anderson Cancer Center), em análise retrospectiva, avaliaram a acurácia da BLS após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com axila clinicamente negativa. Foram incluídas 3.746 pacientes com tumores T1-3, das quais 575 foram submetidas à quimioterapia previamente a cirurgia. A taxa de identificação do linfonodo sentinela nestas pacientes foi de 97,4% e a taxa de falso negativo foi de 5,9% neste grupo, comparável ao grupo que realizou cirurgia primeiro. A taxa de recorrência regional foi semelhante nos dois grupos (0,9 x 1,2% no que recebeu quimioterapia primeiro), apesar das características mais favoráveis observadas no grupo submetido à cirurgia primeiro (pacientes mais idosas e com tumores menores). Outro dado interessante foi quanto a menor incidência de linfadenectomia axilar encontrada no grupo submetido a quimioterapia primeiro (40,6 x 27,1% nas pacientes diagnosticadas com T2, $p < 0,0001$, e 65,7 x 45,1% naquelas

com T3, $p < 0,05$), o que sugere um possível benefício relacionado a resposta axilar à quimioterapia. Assim, os autores concluíram que a BLS é um método factível e acurado nas pacientes com axila clinicamente negativa que receberam quimioterapia neoadjuvante (29).

O uso da quimioterapia neoadjuvante tornou possível a realização de cirurgia conservadora na mama em pacientes que inicialmente não seriam candidatas a este procedimento. Muitas delas, inclusive, obtiveram resposta patológica completa na mama e na axila. Passou-se a questionar a real necessidade da linfadenectomia axilar no cenário de resposta clínica e imaginológica completa, dado que 50-58% destas pacientes apresentam também resposta patológica completa (3).

A resposta axilar à quimioterapia já é bem documentada. No estudo NSABP-B18, foi relatada resposta clínica de 89% e resposta patológica completa (RPC) de 32% na axila com o uso de antracíclico e ciclofosfamida (27).

Com a melhora dos esquemas quimioterápicos e a introdução da terapia alvo na neoadjuvância, a taxa de resposta patológica na mama e na axila também aumentou. Alguns subtipos moleculares apresentam maiores taxas de RPC, como é o caso de tumores que superexpressam a oncoproteína HER2, no qual a taxa de RPC chega a 74%, com a adição de trastuzumabe (30).

Em uma metanálise de 27 estudos publicada em 2009, Van Deurzen *et al.* avaliaram a viabilidade da BLS em 2.148 pacientes com axila clinicamente comprometida ou não, submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Relataram uma taxa de identificação do linfonodo sentinela de 90,5% (variando de 88 a 92%) e taxa de falso negativo de 10,5% (variando de 8,1 a 31,6%) (31).

Dois importantes estudos prospectivos avaliaram a BLS no cenário da neoadjuvância: o SENTINA Trial e o ACOSOG Z1071 (Alliance) Trial.

No primeiro, foram avaliadas 1.737 pacientes submetidas à terapia neoadjuvante. As pacientes cN0 realizaram BLS antes da quimioterapia. Caso fosse negativa, nenhuma cirurgia axilar adicional seria realizada (braço A). Caso fosse positiva, receberiam nova BLS e linfadenectomia axilar (LA) após o tratamento sistêmico (braço B). Já as pacientes cN+ foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante e posterior BLS e LA caso houvesse resposta clínica completa na axila (braço C).

Aquelas que permaneceram com axila clinicamente comprometida foram submetidas apenas a LA (braço D). A taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 99,1% antes da quimioterapia. Já nas pacientes dos braços B e C, somente foram identificados em 60,8% e 80,1% dos casos, respectivamente. A taxa de falso negativo foi de 51,6% no braço B e de 14,2% no braço C. Apesar dos resultados inicialmente desfavoráveis à realização da BLS após QTneo em pacientes ycN0, quando analisados separadamente pelo número de linfonodos sentinelas ressecados, observou-se uma taxa de resultados falso negativo inferior a 10%, que seria aceitável. Da mesma forma, o uso do radiotraçador e do corante azul de forma conjunta também se mostraram importantes na redução de falso negativos (32).

No estudo ACOSOG Z1071, foram avaliadas 701 pacientes com tumores T0-4 N1-2, cujo comprometimento axilar foi confirmado inicialmente por PAAF ou core biópsia. Estas pacientes foram então submetidas a QTneo e posterior BLS e LA. A taxa de identificação do LS foi de 92,7%, bastante superior a relatada no estudo anterior. Já a taxa de falso negativo foi de 12,8%, maior do que a esperada pelos autores. Porém, analisando-se apenas as pacientes que utilizaram tanto o radiotraçador quanto o corante azul, o falso negativo foi de 10,8%. Da mesma forma, nas pacientes que tiveram 3 ou mais linfonodos sentinela ressecados, essa taxa foi de 9,1% (33). Em análise posterior, foi relatado que a marcação do linfonodo comprometido com clipe no momento da biópsia inicial e sua remoção durante a BLS (pelo menos 2 linfonodos ressecados) reduziu a taxa de falso negativo para 6,8% (34).

Recente metanálise contemplando 19 estudos e um total de 3.398 pacientes, exclusivamente com axila clinicamente comprometida e submetidas a quimioterapia neoadjuvante, mostrou taxa de identificação do linfonodo sentinela de 90,9% (95% CI 87,6 a 93,4%) e taxa de falso negativo de 13% (95% CI 10,8 a 15,6%), que, segundo os autores, apesar de ser mais elevada do que a taxa de falso negativo relatada para as pacientes com axila clinicamente negativa, não parece afetar negativamente a sobrevida global. Também observaram taxa de resposta patológica completa na axila de 47,1% (estatisticamente ajustada), mais significativa entre as pacientes que apresentaram comprometimento clínico axilar inicial (cN1), o que representa um potencial benefício da aplicação do método, já que cerca de metade das pacientes com resposta clínica axilar seriam poupadas de uma cirurgia mais

extensa. Baseados nestes resultados, concluíram que a BLS após quimioterapia neoadjuvante é uma alternativa válida à tradicional linfadenectomia axilar (35).

Ainda não existem dados na literatura que demonstrem o impacto dos resultados falso negativos na neoadjuvância relativos à sobrevida global e livre de doença. Considerando-se os estudos fora deste contexto, incluindo aqueles que validaram a técnica da biópsia do linfonodo sentinela, a presença de resultados falso negativos não se traduziu em aumento de recidivas locais ou piora da sobrevida (3).

A recomendação atual do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) é que os linfonodos suspeitos clínica ou imaginologicamente sejam biopsiados por core biópsia ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) previamente à quimioterapia. Caso não haja comprometimento confirmado, a BLS poderá ser realizada antes ou após a terapia sistêmica neoadjuvante. As pacientes com comprometimento axilar prévio podem ser re-estadiadas após o tratamento neoadjuvante. Aquelas que permanecerem com axila clinicamente positiva deverão ser submetidas à linfadenectomia axilar; já aquelas que apresentarem resposta clínica completa na axila poderão ser submetidas a linfadenectomia axilar ou biópsia do linfonodo sentinela (grau de recomendação 2B). Sugere-se, nestes casos, a marcação prévia do linfonodo comprometido e sua ressecção, o uso de dois métodos para identificação do LS e a ressecção de mais de 2 linfonodos sentinelas a taxa de resultados falso negativos (22).

8. Perspectivas futuras

Seguindo o conceito de que a biologia do tumor primário é a principal determinante do tratamento e dos resultados, foi desenhado o SOUND Trial (*Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-souND*). Este estudo tem por objetivo comparar a BLS com nenhum tratamento cirúrgico da axila em pacientes com tumores menores que 2 cm e axila clinicamente negativa, para as quais se planeja cirurgia conservadora da mama (36).

Apesar da morbidade da BLS ser significativamente menor que a da linfadenectomia, podem ocorrer efeitos adversos a curto e longo prazo, com taxas de linfedema de até 8% apenas com a biópsia (37).

Outros estudos em andamento no cenário da neoadjuvância têm como objetivo avaliar o impacto da radioterapia axilar em pacientes pN1 submetidas a quimioterapia neoadjuvante e com resposta clínica completa na axila. O Trial NSABP B-51/RTOG 1304, compara os efeitos da adição da radioterapia nas pacientes que tiverem resposta patológica completa, acessada tanto por esvaziamento axilar quanto pela BLS (38). Já o estudo Alliance A011202 avalia o impacto da radioterapia regional nas pacientes com doença axilar residual, submetidas ou não a linfadenectomia axilar (39).

9. Conclusões

A cirurgia axilar sofreu grandes modificações nos últimos 25 anos, observando-se crescente substituição da linfadenectomia axilar pela biópsia do linfonodo sentinela.

A omissão do esvaziamento axilar trouxe muitos benefícios às pacientes, como redução da morbidade relacionada ao procedimento e melhora da qualidade de vida, sem prejuízo quanto à segurança oncológica, nos casos em que o procedimento está formalmente indicado.

Não dispomos ainda de estudos que avaliem de forma adequada os resultados da omissão da linfadenectomia axilar na neoadjuvância, principalmente quando há comprometimento axilar definido.

Novos estudos avaliando sobrevida global e livre de doença são necessários para esclarecer a aplicabilidade da BLS neste cenário, para que se permita ofertar às pacientes os benefícios deste procedimento de forma prudente e confiável.

Referências bibliográficas

- 1 - RAO, R. *et al.* **Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review.** JAMA. 2013. 310(13):1385-1394.
- 2 - HALSTED, W. S. **The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June to January 1894.** Ann Surg. 1894. Vol 20: 497-555.
- 3 - FRASSON, A. *et al.* **Doenças da Mama: Guia de bolso baseado em evidências.** p251-258. Ed. Atheneu, 2013.
- 4 - FISHER, B *et al.* **Twenty-Five-Year Follow-Up Of A Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, And Total Mastectomy Followed By Irradiation.** N Engl J Med. 2002. Vol. 347(8): 567-75.
- 5 - CHAGAS, C. R. *et al.* **Tratado de Mastologia da SBM.** Vol II. p815-907. Ed Revinter. 2011.
- 6 - FISHER, B. *et al.* **Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer.**N Engl J Med. 2002.347(16):1233-41.
- 7 - VERONESI, U. *et al.* **Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.** N Engl J Med. 2002.347(16):1227-32.
- 8 - GOULD, E. A. *et al.* **Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid.** Cancer. 1960, 13:77–78.
- 9 - TANIS, P. J. *et al.* **History of sentinel node and validation of the technique.** Breast Cancer Res. 2001, 3:109-112.
- 10 - MORTON, D. L. *et al.* **Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.** Arch Surg. 1992, 127:392–399.
- 11 - GIULIANO, A. E. *et al.* **Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.** Ann Surg 1994, 220:391–398.

- 12 - KRAG D. N., *et al.* **Surgical resection and radio localization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe.** Surg Oncol 1993, 2:335–339.
- 13 - VERONESI U., *et al.* **A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer.** N Engl J Med. 2003. 349:546-553.
- 14 - VERONESI U. *et al.* **Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study.** Ann Surg. 2010. 1(4):595-600.
- 15 - KRAG, D. N. *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** Lancet Oncol. 2010. 11(10): 927–933.
- 16 - JULIAN, Thomas B. **10-yr follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients.** 2013. Disponível em: < <http://meetinglibrary.asco.org/content/115719-132> >. Acesso em: 15/10/2016.
- 17 - SMIDT, M. L. *et al.* **Axillary Recurrence After a Negative Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer: Incidence and Clinical Significance.** Ann Surg Oncol. 2005. 12(1) 29-33.
- 18 - PETRELLI, F., LONATI, V. e BARNI, S. **Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up.** Oncol Rev. 2012. 6(2) 158-63.
- 19 - DOUAY, N. *et al.* **Seroma After Axillary Lymph Node Dissection In Breast Cancer.** Gynec Obstet Fertil. 2008. 36(2):130-35.
- 20 - DONKER, M. *et al.* **Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.** Lancet Oncol. 2014. 15: 1303-10.

- 21 - MANSEL, R. E. *et al.* **Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.** J Natl Cancer Inst. 2006. 98:599-609.
- 22 - **NCCN Guidelines: Breast Cancer.** V.2.2016. Disponível em: < https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf >. Acessado em 05/11/2016.
- 23 - GALIMBERTI, V. *et al.* **IBCSG 23-01 randomised controlled Trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases.** Lancet Oncol. 2013. 14(4): 297-305.
- 24 - GIULIANO, A. E. *et al.* **Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2011; 305(6): 569-75.
- 25 - GIULIANO, A. E. *et al.* **Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial.** Ann Surg. 2016. 264(3):413-20.
- 26 - JAGSI, R. *et al.* **Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial.** J Clin Oncol. 2014. 32: 3600-3606.
- 27 - FISHER, B. *et al.* **Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.** J Clin Oncol. 1997. 15(7):2483-93.
- 28 - BEAR, H. D. *et al.* **Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.** J Clin Oncol. 2006. 24(13):2019-2027.
- 29 - HUNT, K. K. *et al.* **Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate and Reduces the Need for Axillary Dissection in Breast Cancer Patients.** Ann Surg. 2009. 250(4): 558-66.

- 30 - DOMINICI, L. S. *et al.* **Cytologically Proven Axillary Lymph Node Metastases Are Eradicated in Patients Receiving Preoperative Chemotherapy With Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Breast Cancer.** 2010. *Cancer*. 2010. 116(12):2884-2889.
- 31 - VAN DEURZEN, C. H. *et al.* **Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review.** *European Journal of Cancer*. 2009. 45(18): 3124-3130.
- 32 - KUEHN, T. *et al.* **Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.** *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609-18.
- 33 - BOUGHEY, J. C. *et al.* **Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial.** *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
- 34 - BOURGHEY, J. C. *et al.* **Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance).** *Ann Surg*. 2016. 263(4):802-807.
- 35 - CHEHADE, H. *et al.* **Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients.** *Am J Surg*. 2016. 212(5):969-981.
- 36 - 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. 21(5):678-81.
- 37 - MITTENDORF, E. A., HUNT, K. K. **Following the data: past, present, and future management of the axilla in breast cancer patients.** *Oncology (Williston Park)*. 2014. 28(5):378, 380, 382.

38 - Standard or Comprehensive Radiation Therapy in Treating Patients with Early-Stage Breast Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Surgery.

Disponível em < <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view?cdrid=750327> >. Acessado em:16/11/2016

39 - Lymph Node Dissection and Radiation Therapy in Treating Patients with Breast Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Surgery. Disponível

em < <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view?cdrid=751211> >. Acessado em: 16/11/2016.