

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
ESPECIALIZAÇÃO EM MASTOLOGIA

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**ABORDAGEM AXILAR ATUAL EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE
MAMA**

VITÓRIA
2016

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**ABORDAGEM AXILAR ATUAL EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE
MAMA**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Mastologia do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do Certificado de Residência Médica na área de Mastologia.

Orientador: Marcos Rogério Ceccato

VITÓRIA

2016

MAYRA HERCULANO FRANCO TRAVASSOS

**ABORDAGEM AXILAR ATUAL EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE
MAMA**

Monografia apresentada como requisito necessário para obtenção de título de Especialista em Mastologia. Qualquer citação atenderá às normas de ética científica.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Marcos Rogério Ceccato
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof^a. Mestre Janine Martins Machado
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a. Carolina Prest Ferrugini
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a. Mestre Janine Martins Machado
Coordenador

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Marcos Rogério Ceccato, pelo exemplo, amizade, disponibilidade e por ter me dado a oportunidade de exercer a Mastologia em hospital de referência.

Às minhas pacientes portadoras de câncer de mama, por me permitir o verdadeiro aprendizado.

À minha amiga, Jeane Pissarra Monteiro, pelos 10 anos de parceria.

Ao meu esposo, Fernando, e meu filho, Henrique, por compreenderem minha ausência durante a confecção deste trabalho. “Temos todo tempo do mundo”.

RESUMO

O câncer de mama é uma doença que apresenta alta taxa de incidência, sendo causa de mortalidade de muitas mulheres. Como os métodos não conservadores implicam em diversos efeitos negativos para as mulheres, tais como danos psicológicos e morbidade, o avanço no manejo do câncer de mama permitiu a gradativa substituição desses procedimentos por outros, como a biópsia do linfonodo sentinela, o qual implica em melhor qualidade de vida e menor morbidade para as pacientes. Neste trabalho, pretende-se verificar a atual abordagem da axila e um dos maiores dilemas da Mastologia que é o momento ideal da biópsia do linfonodo sentinela no contexto da quimioterapia neoadjuvante, uma vez que, não obstante o linfonodo sentinela tenha demonstrado ser um procedimento de alta confiabilidade e precisão na definição da situação axilar, existem controvérsias quanto a sua realização após a quimioterapia neoadjuvante.

Palavras-chave: Câncer de mama. Quimioterapia neoadjuvante. Linfonodo sentinela. Biópsia de linfonodo sentinela. Linfadenectomia axilar.

ABSTRACT

Breast cancer is a disease with high incidence rate, and cause of death of many women. Because non conservative methods imply many negative effects for women, such as psychological damage and morbidity, the advance in the management of breast cancer has allowed the gradual replacement of these procedures by others, as the sentinel lymph node biopsy, which implies better quality of life and lower morbidity for patients. In this work, we intend to verify the current armpit approach and one of the biggest dilemmas of Mastology which is the ideal time of sentinel node biopsy in the context of neoadjuvant chemotherapy, since, notwithstanding the sentinel lymph has been shown to be a high reliability and accuracy in the setting procedure of axillary situation, there is controversy as to its realization after neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Sentinel Node Lymph. Sentinel Node Biopsy. Lymphadenectomy Axillary.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotomicrografias de linfonodo sentinela em pacientes com câncer de mama invasivo após quimioterapia neoadjuvante.....	10
Figura 2 – Guia para Estadiamento cirúrgico axilar - Estádios I, IIA, IIB e IIIa T3,N1,M0.....	19
Figura 3 – Imagens axilares: achados anormais no ultrassom.....	23
Figura 4 – Guia de avaliação axilar em Quimioterapia pré-operatória.....	29
Figura 5 – Desenho do estudo Sentina.....	42
Figura 6 – Terapia neoadjuvante sistêmica: avaliação da mama e axila.....	47
Figura 7 – Alliance for Clinical Trials in Oncology A11202 trial schema.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Sobrevida livre de doença - ao longo de 25 anos de follow-up após a cirurgia em mulheres com linfonodos axilares negativos e mulheres com axilas clinicamente positiva.....	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados de biópsia de Linfonodo Sentinela pré-quimioterapia neoadjuvante.....	27
Tabela 2 – Resumo dos estudos de Câncer de mama com relatórios sobre a precisão do Linfonodo Sentinela após quimioterapia neoadjuvante.....	34
Tabela 3 – Comparação de identificação e taxas de falso negativo da BLS após quimioterapia neoadjuvante entre NSABP - Protocolo B-27 e três estudos multicêntricos de BLS em pacientes com diagnóstico de câncer de mama.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LA	Linfadenectomia axilar
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
QT NEO	Quimioterapia neoadjuvante
RPC	Resposta patológica completa
TI	Taxa de identificação
TFN	Taxa de falso negativo
LS	Linfonodo sentinela
SLD	Sobrevida livre de doença
SG	Sobrevida global

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 PROPOSIÇÃO.....	5
2 MÉTODO	6
3 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE OU PRIMÁRIA	7
4 REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1 LINFEDEMA.....	12
4.2 LINFADENECTOMIA AXILAR.....	13
4.3 CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA.....	20
4.3.1 Métodos de identificação do Linfonodo sentinela	24
4.4 LINFONODO SENTINELA X QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE.....	25
4.4.1 Linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante	25
4.4.2 Linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante	30
4.4.3 Linfonodo sentinela positivo que negativa após quimioterapia neoadjuvante	37
5 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna de maior incidência em mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, sendo responsável pela morte de 14.388 pessoas, sendo 181 homens e 14.206 mulheres, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva – INCA (2013-SIM)¹. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença.

Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento.

Embora seu prognóstico seja considerado bom se for realizado o diagnóstico precoce e tratamento adequado, verifica-se que no Brasil o índice de mortalidade por esse tipo de neoplasia ainda é muito elevado, possivelmente em razão da detecção tardia da doença em muitos casos. A estimativa para o ano de 2016 é de que sejam detectados 57.960 novos casos de câncer de mama¹.

Tendo em vista a gravidade da doença, os estudos de técnicas de tratamento e medicamentos avançam visando o tratamento, primando, inclusive, pela melhoria da qualidade de vida da paciente.

O status dos linfonodos axilares constitui um dos mais importantes fatores prognóstico em mulheres em estágio inicial de câncer de mama além de direcionar o tratamento adjuvante local e sistêmico².

A linfadenectomia axilar (LA) tem sido tradicionalmente realizada de forma ampla como rotina no tratamento do câncer de mama em estágio inicial. Os benefícios da Linfadenectomia Axilar incluem o seu impacto no controle da doença (recorrência axilar e sobrevida), o valor prognóstico, e o papel na seleção do tratamento. No

entanto, a desordem anatômica provocada pela linfadenectomia axilar pode resultar em linfedema, lesão de nervo, disfunção do ombro, comprometendo a qualidade de vida³.

Entretanto, com verificação de um baixo índice de comprometimento dos linfonodos da axila em pacientes com câncer invasivo, estabeleceu-se que esse tipo de procedimento se mostra desnecessário para um número considerável de pacientes. Além disso, a dissecação axilar tem impacto significativo na morbidade das pacientes, no que se refere, principalmente, ao linfedema de braço, condição que será descrita mais detalhadamente no decorrer deste trabalho.

A Linfadenectomia Axilar (LA) é a abordagem típica para as mulheres que têm gânglios axilares clinicamente palpáveis ou gânglios positivos confirmados por métodos, tais como aspiração por agulha fina ou core biópsia guiada por ultrassom. Para os pacientes que têm gânglios linfáticos clinicamente negativos, a Biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS) é um método de estadiamento da axila com menor morbidade que a LA³.

Com o avanço dos métodos de tratamento do câncer de mama e, ainda, de forma a possibilitar um estudo satisfatório da axila e também com a finalidade de reduzir a morbidade nas cirurgias mamárias, foi desenvolvido um novo procedimento para estadiamento da axila que consiste na identificação do primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor na mama, denominado linfonodo sentinela (LS).

Dentro desse contexto, uma vez identificado o linfonodo sentinela e realizada a ressecção, se através do exame histopatológico for verificado que o linfonodo não apresenta metástase, a possibilidade é pequena de que exista metástase em linfonodos auxiliares.

Por outro lado, a identificação de metástase no linfonodo sentinela pode ser um bom indicador para indicação de Linfadenectomia Axilar (LA), bem como marcador para o câncer mais avançado.

Historicamente, todos os pacientes com linfonodos sentinela positivos eram submetidas à LA. Contudo, nos últimos anos estudos clínicos têm demonstrado que em mulheres com doença limitada aos linfonodos sentinelas, omitir a linfadenectomia axilar parece ser razoável.

Recentemente, achados de estudos clínicos *ACOSOG Z0011*^{4,5}, *IBCSG 23-01*⁶ e *EORTC 10981-22023 AMAROS*⁷ mostraram que pacientes com doença limitada ao linfonodo sentinela ou que serão tratadas em cirurgias conservadoras, a irradiação completa da mama e axila, como tratamento adjuvante sistêmico pode poupar a dissecção dos linfonodos axilares sem comprometer o controle local e sobrevida.

No entanto, para um subconjunto de pacientes com comprometimento do linfonodo sentinela, o tratamento axilar é ainda considerado útil. Maior envolvimento dos gânglios linfáticos axilares é esperado de acordo com fatores tais como: o tamanho do tumor, tipo, grau, invasão vascular, e extensão extracapsular do tumor nos gânglios sentinelas⁷. Os pacientes com um alto risco de comprometimento axilar ainda precisam do tratamento axilar.

Devemos ter em mente que o tratamento adjuvante atual incorpora a irradiação da mama e axilas para reduzir ainda mais a probabilidade de recidivas axilares. Enquanto há uma falta de consenso quanto ao que constitui doença "limitada", por outro lado discussões também existem a respeito de irradiação axilar em mulheres com até três sentinelas positivos. No entanto, o *American Society of Clinical Oncology* publicou diretrizes que indicam que a Linfadenectomia Axilar não é necessária para pacientes com dois ou menos linfonodos sentinelas positivos⁸.

Portanto, a verificação do comprometimento da axila pela doença tem papel fundamental na escolha do melhor tratamento a ser adotado e o manejo da axila no câncer de mama é fator de extrema importância.

Entretanto, tema que desperta opiniões divergentes em relação ao método de abordagem axilar refere-se à realização de pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes que foram submetidas à Quimioterapia Neoadjuvante, o que será debatido no decorrer deste trabalho.

Poucas áreas da medicina moderna têm inovado e progredido tão rápido nos estudos como se têm observado no tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial.

A Quimioterapia Neoadjuvante (QT NEO) originalmente indicada para proporcionar uma opção cirúrgica para mulheres com tumores grandes, irressecável, agora desempenha uma série de funções importantes adicionais: apresenta oportunidade para a cirurgia conservadora da mama; melhor resultado estético; permite a avaliação da resposta terapêutica sistêmica; reduz o comprometimento axilar (downstaging); e oferece oportunidades de entender melhor a biologia da doença. A esta lista, podemos acrescentar a oportunidade de testar às drogas in vivo, uma vez que tem demonstrado um impacto na Resposta Patológica Completa (RPC), que tem sido relatado como o grande benefício da terapêutica⁹.

Estudos relatam Resposta Patológica Completa (RPC) em 20-42 % das pacientes inicialmente com axilas positivas. Portanto, realizar Biópsia de Linfonodo Sentinela após a terapia sistêmica neoadjuvante poderia identificar os pacientes verdadeiramente negativos e evitar as linfadenectomias axilares desnecessárias¹⁰.

Muitos estudos têm sido publicados sobre a performance no diagnóstico da biópsia do linfonodo sentinela após a terapia sistêmica neoadjuvante em pacientes com câncer de mama clinicamente positivo inicialmente, relatando resultados conflitantes em relação à Taxa de Identificação (TI) do linfonodo sentinela e a Taxa de Falso - Negativo (TFN) do procedimento.

O papel e o tempo ideal da realização da Biópsia do Linfonodo Sentinela em pacientes que recebem a Quimioterapia Neoadjuvante continua a ser tema em discussão. Embora haja um número de vantagens teóricas quando a BLS ocorre depois da QT NEO (por exemplo, a quimio-sensibilidade global da droga pode ser avaliada e um procedimento cirúrgico adicional antes da QT NEO pode ser evitado), informação de prognóstico que é relevante para a tomada de decisão no tratamento local-regional e sistêmico pode ser perdido⁹.

Em grande parte, com base em resultados de uma análise retrospectiva de um subgrupo de pacientes submetidos à BLS após QT NEO em *NSABP (Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Nacional) Estudo B-27*, o uso da BLS neste cenário não foi recomendado no guia 2005 da ASCO. Portanto, o painel encorajou o seu uso antes da QT NEO. Desde então, uma série de estudos clínicos prospectivos foram publicados e tentaram abordar o papel da BLS após QT NEO, particularmente em pacientes com comprometimento dos linfonodos axilares clinicamente ou através de biópsia antes da Quimioterapia Neoadjuvante ^{11,12}.

Baseado nas condutas conservadoras e no uso crescente da Quimioterapia Neoadjuvante que avançam no tratamento cirúrgico do Câncer de Mama através de revisão de estudos e metanálises buscaremos uma atualização da abordagem axilar através da linfadenectomia axilar e orientação clínica para o sincronismo da biópsia do Linfonodo Sentinela dentro do contexto da Quimioterapia Neoadjuvante.

1.1 PROPOSIÇÃO

O câncer de mama é uma doença que apresenta alta taxa de incidência, sendo causa de mortalidade de muitas mulheres. Como os métodos não conservadores implicam em diversos efeitos negativos para as mulheres, tais como danos psicológicos e morbidade, o avanço no manejo do câncer de mama permitiu a gradativa substituição desses procedimentos por outros, tais como a biópsia do linfonodo sentinela, o qual implica em melhor qualidade de vida e menor morbidade para as pacientes. Neste trabalho, pretende-se através de revisão da literatura verificar a melhor abordagem atual da axila e no contexto da quimioterapia neoadjuvante uma vez que, não obstante o linfonodo sentinela ter demonstrado ser um procedimento de alta confiabilidade e precisão na definição da situação axilar, existem controvérsias quanto a sua realização após a quimioterapia neoadjuvante.

2 MÉTODO

O estudo foi realizado mediante levantamento literário nos bancos de dados “Medline”, “Lilacs” e “Cochrane”, no período de julho de 1980 a março de 2016. Para se obter a revisão utilizada foram cruzados os seguintes termos: câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, linfonodo sentinela, biópsia de linfonodo sentinela, linfadenectomia axilar.

A monografia em apreço foi circunstanciada por meio de referências, notadamente por pesquisa das últimas décadas.

3 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE OU PRIMÁRIA

A Quimioterapia Neoadjuvante ou Primária embora seja o tratamento de escolha para casos de câncer de mama localmente avançado por apresentar diversas vantagens tem sido cada vez mais usado no tratamento do câncer de mama em estágio inicial².

A quimioterapia neoadjuvante, também conhecida como primária, pré-operatória ou de indução, tem conquistado um papel promissor no tratamento do câncer de mama localmente avançado. Este tipo de terapêutica consiste na administração do quimioterápico antes do tratamento cirúrgico. As vantagens práticas e teóricas da quimioterapia primária são: reduzir o tamanho do tumor e aumentar a taxa de cirurgia conservadora da mama ou tornar operáveis tumores localmente avançados; impedir o crescimento dos focos metastáticos após a remoção do tumor primário; diminuir o potencial de clones quimio-resistentes; avaliar a sensibilidade tumoral *in vivo* e permitir o estudo dos marcadores biológicos como, por exemplo, os receptores hormonais ¹³.

Destacam-se como vantagens do tratamento com quimioterapia neoadjuvante:

- Redução do volume tumoral e comprometimento axilar (downstaging);
- Aumento da possibilidade de cirurgia conservadora e melhora dos desfechos cirúrgicos;
- Maior tendência a completar adequadamente o tratamento proposto ;
- Possibilidade de avaliação precisa do prognóstico;
- Aprimoramento e desenvolvimento de fatores preditivos de resposta, com melhor planejamento do tratamento (terapia personalizada);
- Avaliação dos resultados de acordo com alvos biológicos e moleculares;
- Permite a avaliação *in vivo* da eficácia do tratamento;
- Possibilidade de testar com rapidez novas terapias.

Costa e Chagas (2012) realizaram revisão da literatura médica referente ao tratamento do câncer de mama realizado por Quimioterapia Neoadjuvante (QT

NEO), como resultado dessa análise, verificaram que, sendo bem indicada, a QT NEO possibilita a redução da recorrência, da mortalidade da doença e do comprometimento axilar, aumentando, assim, as chances de cirurgia conservadora¹⁴.

Sendo assim, embora a QT NEO resulte em aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global similar ao obtido com a Quimioterapia Adjuvante, há algumas vantagens no seu uso¹². Concluiu-se que, a Quimioterapia Neoadjuvante é um importante procedimento a ser utilizado para tratamento e avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de mama operável, uma vez que possibilita, dentre diversos outros benefícios, estabelecer conhecimento rápido sobre o câncer de mama e definir, também de forma mais eficaz, o melhor tratamento.

Porém, a realização de quimioterapia neoadjuvante, amplamente utilizada no tratamento do câncer de mama pode, de acordo com alguns estudos, influenciar nos resultados da biópsia do Linfonodo Sentinela (BLS). Nesse aspecto, a BLS poderia não ser segura, pois, teoricamente, com a diminuição do tumor em resposta à quimioterapia neoadjuvante poderá ocorrer danos à rede linfática, fato este que pode atrapalhar a drenagem para o linfonodo sentinela. Ademais, pode ser que a redução do tumor não seja a mesma em todos os linfonodos¹⁵.

Alguns estudos apontam que a resposta do tumor à Quimioterapia Neoadjuvante causa fibrose dos vasos linfáticos que pode afetar o padrão de drenagem linfática, dificultando a identificação do Linfonodo Sentinela e aumentando a Taxa de Falso Negativo¹².

Duas são as hipóteses apontadas por Piatto para explicar o porquê a quimioterapia neoadjuvante pode levar a prejuízo da acurácia na predição do estado axilar¹⁶. A primeira refere-se à esterilização terapêutica de linfonodos comprometidos, a saber:

Fisher et al. verificaram que aquelas tratadas pela associação de doxorubicina e ciclofosfamida apresentaram índice de axilas positivas de 43%, ao passo que as do grupo que não recebeu tratamento quimioterápico exibiram taxa de 59%¹⁶.

Uma segunda hipótese apontada está relacionada com as alterações morfológicas dos linfonodos:

Sharkey et al. constataram fibrose focal hialina similar àquela encontrada na regressão do tumor primário, sendo que em cinco havia fibrose associada a tumor metastático residual e nos demais apenas fibrose¹⁶.

É importante determinar se existe tumor residual nos gânglios linfáticos após a Quimioterapia Neoadjuvante em pacientes com câncer de mama, uma vez que eles podem ser removidos para melhor controle local da doença e também porque a constatação de doença residual é um fator prognóstico independente¹⁷.

Uma vantagem de se fazer a BLS antes da Quimioterapia Neoadjuvante é o conhecimento histológico inicial do status axilar para orientar o tratamento locorregional em decisões pós-operatória. No entanto, a melhor abordagem cirúrgica na axila para os 20-40% dos pacientes com linfonodos inicialmente positivos (N+) que o estadiamento regride depois da Quimioterapia Neoadjuvante a um linfático clinicamente negativo (yN0) não é clara².

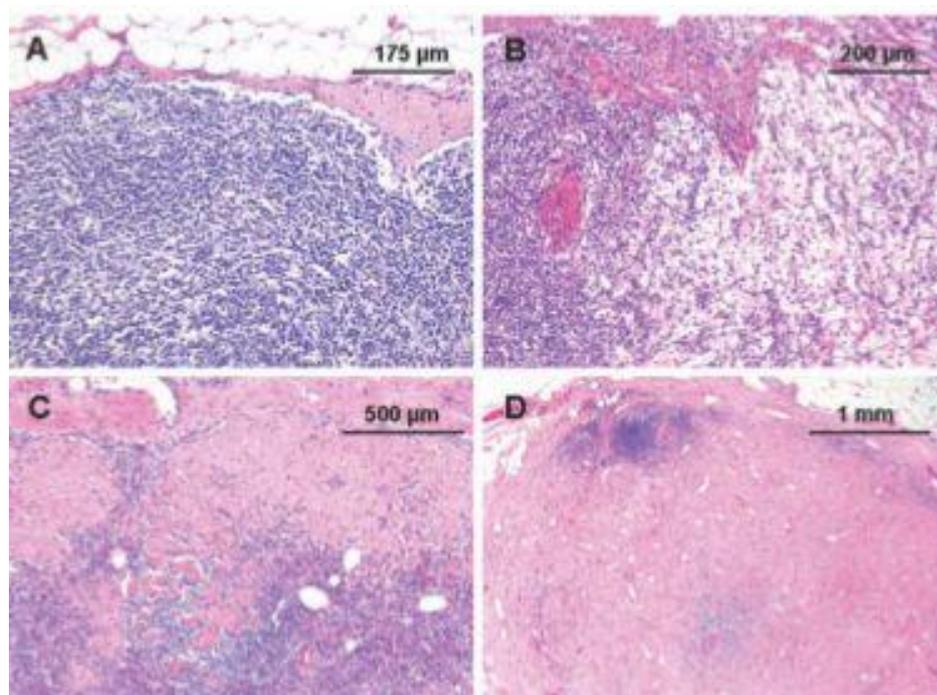
Nesta população, a biópsia feita após quimioterapia neoadjuvante aumentaria a taxa global de tratamento conservador da axila. Além disso, provas crescentes sugerem que o estadiamento da axila após a Quimioterapia Neoadjuvante reflete o prognóstico mais preciso do que o status axilar inicial e poderia, no futuro próximo, levar à adaptação ao tratamento².

No entanto, também tem havido preocupação de que a fibrose linfática ou detritos de tumor poderia alterar os padrões de drenagem linfática e diminuir a precisão da BLS nestas pacientes. As taxas de falso- negativos para a Biópsia do Linfonodo Sentinela após a Quimioterapia Neoadjuvante parecem variar entre 0% e 33 %¹⁸.

Brown et al. 2010 sugerem a hipótese que características histológicas especiais em linfonodos axilares negativos, após quimioterapia pré-operatória, podem ajudar a prever a probabilidade de um linfonodo falso negativo.

A quimioterapia é conhecida por induzir alterações histológicas características do efeito do tratamento como fibrose acompanhada de infiltração espumosa histiocitária e deposição de hemossiderina no local do tumor primário e nos gânglios linfáticos regionais quando sofrem uma resposta patológica completa ou parcial indicativo do efeito do tratamento¹⁸(Figura 1).

Figura 1. Fotomicrografias representativas de linfonodo sentinela em pacientes com câncer da mama invasivo após Quimioterapia Neoadjuvante (A) sem alteração histológica detectável, (B) parênquima com infiltrado histiocitário, (C) fibrose subcapsular focal e (D) fibrose do parênquimal difusa.



Fonte: Brown et.al., 2010.

Portanto, linfonodos positivos que se submetem a uma resposta patológica completa à quimioterapia seria esperado ter fibrose ou outras mudanças associadas com a resposta do tumor, quando as mesmas não são observadas na biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia em uma paciente previamente com axila positiva, o aparente linfonodo sentinela pode não ser o verdadeiro, aumentando a possibilidade de um falso negativo¹⁸.

Brow et.al. (2010) em estudo de 85 pacientes com tumores (T1-T3) e estadiamento axilar (N1-N3) confirmado por punção aspirativa guiada por ultrassom que foram

submetidas à Biópsia de Linfonodo Sentinela e Dissecção de Linfonodos Axilares após Quimioterapia Neoadjuvante usando o critério de mudanças histológicas para detecção do linfonodo sentinela, encontrou Taxas de Falso negativo de 22%. Embora a ausência de efeito do tratamento pareça ter uma boa sensibilidade para a identificação de um linfonodo falso negativo, ele tem uma baixa especificidade¹⁸.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 LINFEDEMA

O linfedema do membro superior é uma condição incurável e incapacitante e afeta aproximadamente 5 mil novos pacientes com câncer de mama ao ano no Brasil, sendo considerada uma das principais complicações decorrentes do tratamento¹⁹.

O linfedema caracteriza-se por uma manifestação clínico patológica de insuficiência do sistema linfático e de um desarranjo no transporte de linfa¹⁹.

Fisiopatologicamente, o linfedema pode ser definido como todo e qualquer acúmulo de líquido nos espaços intersticiais, sendo este altamente proteico. Ocorre como resultado de uma deficiência mecânica na dinâmica do sistema linfático, reduzindo assim a sua capacidade no transporte da linfa. A sua instalação se dá após a exaustão de todos os artifícios de compensação, sendo eles: circulação colateral; dilatação linfática; neo-anastomoses linfo-linfáticas ou linfo-venosas; aumento da capacidade de transporte; e aumento de metabolismo celular, seja pela pinocitose ou proteólise.

A obstrução linfática causada quando ocorre o linfedema faz com que os coletores linfáticos do braço tenham que funcionar com uma resistência aumentada, sendo que a instalação do edema irá depender do enfraquecimento e do fracasso de bombeamento dos vasos linfáticos²⁰.

Estudos demonstram que as mulheres que desenvolvem linfedema apresentam alterações psicológicas, sexuais, sociais e funcionais importantes, que afetam significativamente a qualidade de vida das mulheres que fazem tratamento para câncer de mama e, se não tratado, provoca o aumento do membro acometido e das complicações a ele relacionados, uma vez que o acúmulo da linfa acarreta estagnação de proteínas e, por consequência, à fibrose, criando-se, assim, um ambiente propício para o desenvolvimento de linfangites e erisipelas, as quais acabam por agravar mais ainda o sistema linfático²⁰.

4.2 LINFADENECTOMIA AXILAR

A linfadenectomia axilar faz parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama desde a descrição da mastectomia radical por William Halsted em 1894, justificado pelo excelente controle regional e potencial impacto na sobrevida global.

Constitui a Linfadenectomia Axilar um procedimento utilizado para estadiamento do câncer de mama, e até então foi considerado o tratamento padrão nos casos de axilas clinicamente positivas e em resultados de biópsia de linfonodo sentinela positivo.

Entretanto, apesar de proporcionar excelente controle regional, a abordagem cirúrgica da axila está associada a sequelas e complicações em uma parcela muito significativa das pacientes.

A linfadenectomia axilar constitui parte importante do tratamento cirúrgico do câncer de mama, visto que a metástase linfonodal é um dos principais fatores prognósticos. Entretanto, em até 70% das pacientes com carcinomas iniciais e axila clinicamente negativa, não se encontram linfonodos metastáticos nas disseções axilares²¹.

Dentre as complicações que decorrem da linfadenectomia axilar incluem-se hemorragias, necrose de pele, infecções, seromas, dor crônica, lesão do plexo braquial, parestesia e linfedemas do membro superior e da mama, dentre outros.

A Linfadenectomia Axilar oferece oportunidade de estadiamento preciso e prognóstico, e oferece benefícios no planejamento do tratamento adjuvante (quimioterápico e radioterápico) que é baseado de acordo com os resultados do procedimento²².

Ao longo dos anos diversos estudos questionaram o impacto da Linfadenectomia Axilar no estadiamento, no controle local da doença e na melhora da sobrevida, o que ocasionou no último ano, mudanças na conduta clínica em relação à indicação da Linfadenectomia Axilar no tratamento do câncer de mama.

Richard K.Orr. (1999) através de meta-análise de seis estudos identificou aumento na sobrevida de 5,4% quando a Linfadenectomia Axilar era realizada de forma profilática em mulheres com axilas clinicamente negativa²².

O estudo *King's/Cambridge* após seguimento por 10 anos de 2.243 pacientes em estágio I e II, não observou diferença significativa na sobrevida em 5 anos entre pacientes tratadas com mastectomia simples somente (e radioterapia quando houver recidiva) e mastectomia simples associada a radioterapia no pós-operatório imediato. Houve aumento significativo no risco de recorrência local no grupo tratado de forma conservadora²³.

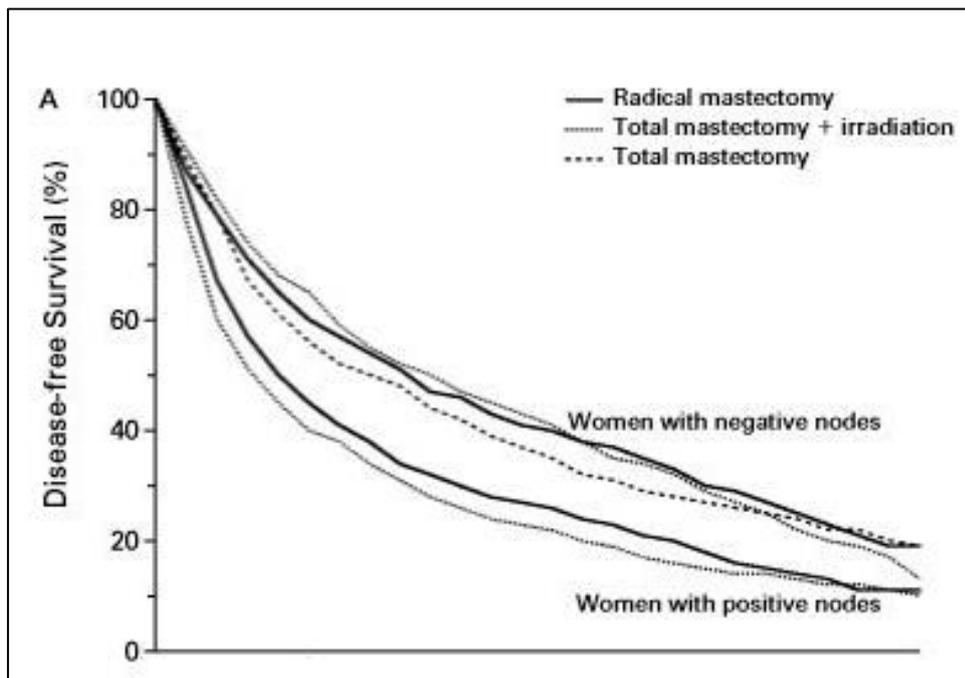
O *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* em agosto de 1971 deu início ao ensaio clínico B-04 cujo seguimento se estendeu por 25 anos, com o objetivo de determinar se pacientes com gânglios axilares clinicamente negativos ou clinicamente positivos que receberam diferentes tratamento local e regional teriam resultados semelhantes aos obtidos com mastectomia radical de Halsted²⁴.

Um total de 1079 mulheres com linfonodos axilares clinicamente negativos foram submetidas à mastectomia radical, mastectomia simples sem Linfadenectomia Axilar, mas com irradiação no pós-operatório, ou mastectomia simples associado à Linfadenectomia Axilar somente se status axilar tornara-se positivo. Um total de 586 mulheres com linfonodos axilares clinicamente positivos foram submetidas à mastectomia radical ou mastectomia simples, sem Linfadenectomia Axilar, mas com irradiação pós-operatória.

Fisher et al.2002 concluíram não haver diferenças significativas entre os três grupos de mulheres com linfonodos negativos ou entre os dois grupos de mulheres com linfonodos positivos em relação à sobrevida livre de doença, sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de doença à distância ou sobrevida global²⁴(gráfico 1).

Os resultados mostraram nenhuma vantagem da mastectomia radical de Halsted assim como nenhuma vantagem da Linfadenectomia Axilar em relação à radioterapia para controle da axila.

Gráfico 1. Sobrevida livre de doença - ao longo de 25 anos de follow -up após a cirurgia em mulheres com linfonodos axilares negativos e mulheres com axilas clinicamente positiva. Não houve diferenças significativas entre os grupos de mulheres com linfonodos negativos ou entre os grupos de mulheres com linfonodos positivos em qualquer análise.



Fonte: Fisher et al., 2002.

A linfadenectomia axilar considerada padrão para o tratamento do câncer de mama com linfonodo sentinela positivo, apesar de proporcionar excelente controle regional, a abordagem cirúrgica da axila é associada a efeitos adversos o que motivou estudos sobre tratamento da axila que vem sendo discutido há mais de 10 anos.

(...) Gostaria de ressaltar dois recentes ensaios clínicos randomizados, que indicam o sentido para onde nossa prática clínica deve caminhar. Em primeiro lugar, o IBCSG 23-01, que teve os resultados apresentados no 34° SABCS, em 2011, que incluiu mulheres com micrometástases no LS, que foram randomizadas quanto ao esvaziamento axilar ou não. Não houve diferença na sobrevida livre de doença e na sobrevida global em cinco anos de seguimento. Em segundo lugar, os resultados do Z0011, que randomizou para esvaziamento axilar ou não, 813 mulheres, T1/T2 N0 M0, com até dois linfonodos sentinelas comprometidos, submetidas ao tratamento

conservador. Também não houve diferença em cinco anos quanto à sobrevida livre de doença e à sobrevida global. A recorrência axilar em 6,3 anos de média foi menor que 1% (Giuliano et al.2011).

A contribuição da terapia local axilar na sobrevida global também é controversa, e o objetivo principal do estudo *ACOSOG Z0011* foi determinar o efeito do esvaziamento axilar na sobrevida global em pacientes com metástase no linfonodo sentinela tratados com cirurgia conservadora, radioterapia mamária e terapia sistêmica. O resultado foi publicado em 2011, no JAMA, e a partir desse estudo, a linfadenectomia axilar em pacientes com metástase no linfonodo sentinela está sendo questionada^{4,5,25}.

Pacientes com tumores T1 ou T2 e axilas clinicamente negativas, cuja BLS apresentasse metástase axilar em 1-2 linfonodos sentinelas, eram randomizadas em dois grupos: Linfadenectomia Axilar ou ausência de tratamento axilar. Todas as pacientes foram tratadas com radiação da mama inteira^{4,5,25}.

Não houve diferença significativa na sobrevida global em cinco anos comparando BLS somente com BLS seguido por Linfadenectomia Axilar (91,9% x 92,5%); Nenhuma diferença significativa na sobrevida livre de doença em cinco anos (82,2 % x 83,9%); Taxas semelhantes de recorrência local.

O estudo apresenta algumas limitações, como o diagnóstico por Hematoxilina & Eosina e acometimento axilar mínimo em 41% das pacientes (isto é, que apresentavam micrometástase no linfonodo sentinela). Outra crítica importante é o potencial viés de seleção das pacientes envolvidas no estudo; 70% tinham tumores T1, 83% apresentavam positividade para receptor de estrogênio. Esses dados enfatizam que pacientes com câncer de mama inicial e prognóstico favorável foram preferencialmente randomizadas. No entanto, a homogeneidade dos dois braços do estudo fala contra esse viés^{4,25}.

Com base no exposto, concluiu o *American College of Surgeons Oncology Group – Trial Z0011* que a indicação rotineira da dissecação axilar completa não se justifica e pode ser suprimida com segurança nas pacientes selecionadas, com axilas clinicamente negativas, que forem submetidas à cirurgia conservadora da mama e apresentem um ou dois linfonodos sentinelas positivos.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) substituiu a linfadenectomia axilar (LA) em pacientes com tumores iniciais, axila clinicamente negativa e resultado de sentinela negativo. Na presença de metástase em 1 ou 2 linfonodos axilares, também pode-se omitir o esvaziamento axilar se a cirurgia conservadora é associada à radioterapia mamária e ao tratamento adjuvante preestabelecido sem a avaliação axilar adicional²⁶.

E o esvaziamento axilar ainda é necessário?

Sim, é recomendado nos casos de axila clinicamente positiva, quando há três ou mais linfonodos sentinelas positivos, nos casos de linfonodo sentinela positivo após quimioterapia neoadjuvante e quando é indicada a mastectomia²⁶.

O *Internacional Breast Cancer Study Trial IBCSG 23-01*, corroborou para os resultados encontrados no estudo *Z0011*⁶. No estudo, o ensaio clínico comparando a linfadenectomia axilar (LA) versus biópsia de linfonodo sentinela (BLS) somente, foram incluídas pacientes com axila clinicamente negativa e micrometástase no linfonodo sentinela (<2mm).

Entre abril de 2001 e fevereiro de 2010, foram randomizadas 934 pacientes em dois grupos: linfadenectomia axilar ou somente biópsia do linfonodo sentinela. Diferente do *ACOSOG Z0011*, 25% realizaram mastectomia total e 75% quadrantectomia. O resultado em 49 meses de seguimento demonstrou alta sobrevida global e baixa incidência de recorrência locorregional no grupo sem tratamento axilar, corroborando os dados vigentes e justificando a omissão da linfadenectomia axilar em pacientes com axila minimamente comprometida.

Em conclusão, observa-se que, com o passar dos anos, o manejo do tratamento do câncer de mama passa por constantes atualizações, sendo uma área de atuação dotada de dinamicidade, em especial no que se refere às intervenções cirúrgicas, em que foram observados muitos avanços, bem como nos exames e rastreamento, que possibilitam diagnosticar satisfatoriamente e em tempo adequado a doença.

Portanto, os estudos apresentados demonstram avanços no tratamento do câncer de mama, com tendência a buscar cada vez mais que as intervenções a serem realizadas sejam menos invasivas possíveis, com o objetivo de trazer benefícios aos pacientes, implicado em melhora da qualidade de vida e diminuição da morbidade cirúrgica.

O *Amaro* é um ensaio clínico de fase III (*EORTC 10981-22023 AMAROS trial*), de não inferioridade, cujo objetivo era avaliar a recorrência axilar em cinco anos e a morbidade após linfadenectomia axilar ou radioterapia em pacientes com câncer de mama primário T1-2 e sem linfadenopatia palpável⁷.

As pacientes foram randomizadas (1:1) para receberem linfadenectomia axilar (LA) ou radioterapia axilar no caso de até dois linfonodos sentinelas positivos.

Quase 700 pacientes foram tratadas em cada grupo, e o resultado mostrou que irradiar a axila é tão eficaz quanto à cirurgia em termos de evitar a recidiva do câncer, mas com menos toxicidade, isto é, menos morbidade que a cirurgia.

Dessa forma, baseado em estudos recentes, conclui-se que a irradiação de linfonodos regionais na doença com linfonodo axilar positivo deve ser considerada e já demonstrou melhor controle da doença e sobrevida global².

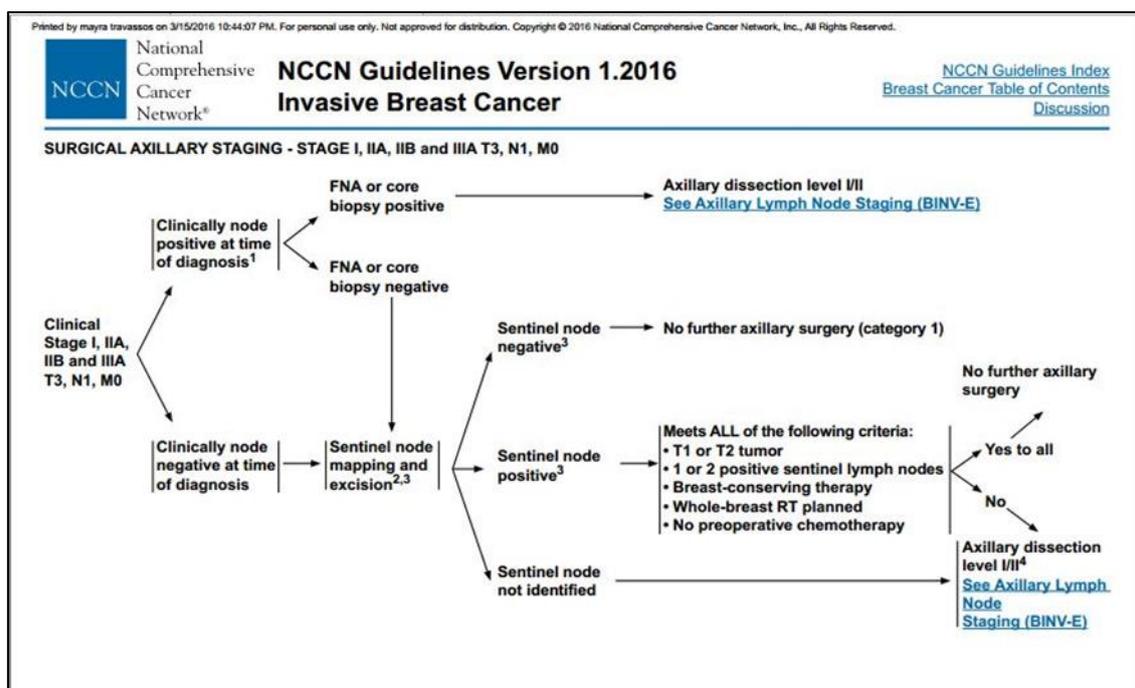
A avaliação da axila é necessária para as decisões de tratamento em pacientes com câncer de mama invasivo, e a Linfadenectomia Axilar continua a ser a abordagem padrão para as mulheres que são clinicamente positivas, porém de acordo com os últimos estudos posturas mais conservadoras foram tomadas em relação à metástase axilar limitada aos linfonodos sentinelas.

Para os pacientes com comprometimento axilar limitado ao linfonodo sentinela (ou seja, **um a três linfonodos positivos**), os ensaios clínicos contemporâneos sugerem que a terapia de radiação regional (RT) é uma alternativa razoável para Linfadenectomia Axilar³.

Para pacientes com **mais de 3 linfonodos sentinela patologicamente positivos**, proceder a Linfadenectomia Axilar para fins de estadiamento e garantir o controle local³.

A necessidade de LA em pacientes com BLS positiva em um a três linfonodos não é clara. O *American Society of Clinical Oncology* e o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* publicaram diretrizes que indicam que a LA não é necessária para pacientes com dois ou menos linfonodos sentinelas positivos²⁷ (figura 2).

Figura 2. Guia para Estadiamento cirúrgico axilar - Estádios I, IIA, IIB e IIIa T3,N1,M0²⁷.



Fonte: NCCN, 2016.

Crítérios para a realização de Linfadenectomia Axilar incluem²:

- Palpação ou biópsia indicando metástase axilar;
- Linfonodo Sentinela Positivo em pacientes submetidos à mastectomia sem planejamento de radioterapia;

- Mais de três linfonodos sentinela positivos.

A abordagem de decisões referentes à Linfadenectomia Axilar baseado em linfonodos sentinela positivos deve ser individualizada, tanto quanto possível, levando em conta os objetivos e preferências de cada paciente, a experiência do serviço e da equipe cirúrgica e a disponibilidade de radioterapia.

4.3 CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA

A abordagem cirúrgica da axila no tratamento do câncer de mama mudou mais recentemente e o conceito de conservação, aplicado anteriormente ao tratamento cirúrgico da mama com o desenvolvimento da quadrantectomia, agora também envolve os linfonodos axilares.

No final dos anos 90, a introdução da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) revolucionou a cirurgia para estadiamento axilar por câncer de mama. Resultados de vários estudos mostraram alto valor preditivo do não acometimento axilar nos casos em que a avaliação do linfonodo sentinela não evidenciou metástase. A BLS está associada à menor morbidade, melhor preservação da função do braço e melhor qualidade de vida das pacientes comparadas àquelas com linfadenectomia axilar ²⁸.

Em pacientes com câncer de mama e linfonodos negativos clinicamente, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) identifica pacientes sem envolvimento de gânglios axilares, evitando assim a necessidade de uma cirurgia mais extensa.

Vários estudos têm mostrado que o risco de morbidade do braço, particularmente linfedema, perda sensorial e déficits de abdução do ombro, é significativamente menor para BLS do que com a linfadenectomia axilar padrão³.

A morbidade cirúrgica do linfonodo sentinela versus da linfadenectomia axilar (LA) é um dos pontos fundamentais na escolha do tratamento axilar.

O *American College of Surgeons Oncology Group Z0011* compara as complicações associadas com biópsia de linfonodo sentinela (BLS) seguida por linfadenectomia axilar (LA), contra BLS somente. As principais complicações da cirurgia axilar são: dor, hematoma, seroma, linfedema, infecção, parestesia e lesão do plexo braquial, com conseqüente redução da qualidade de vida. A biópsia do linfonodo sentinela apresentou menor morbidade cirúrgica, na ordem de 25%, contra 70% na linfadenectomia, e o linfedema foi a principal complicação, ocorrendo em 5 e 13% na BLS e no LA, respectivamente ($p < 0,001$)²⁵. A biópsia do linfonodo sentinela resultou ainda em menor permanência hospitalar, retorno precoce às atividades cotidianas e melhora da qualidade de vida, beneficiando as pacientes submetidas a esse tratamento².

Desde o desenvolvimento deste método para estadiamento da axila, a biópsia do linfonodo sentinela (LS) é aceita como tratamento padrão nas pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa, baseando-se no princípio da drenagem linfática sequencial da mama.

O LS é hipoteticamente o primeiro a receber a drenagem linfática proveniente da mama, o que permite concluir que se o mesmo está livre de depósitos tumorais metastáticos, os demais linfonodos axilares também devem estar. Seguindo este raciocínio, dispensa-se a dissecação axilar em casos em que o LS é negativo e indica-se a linfadenectomia axilar quando há contraindicação à prática do LS ou nos casos de linfonodo positivo³¹.

Apesar da variabilidade nos critérios de seleção e técnica, um LS é geralmente identificado em aproximadamente 96 por cento dos casos, e prevê o status do restante dos linfonodos axilares em ≥ 95 por cento dos casos na maioria das vezes. A taxa de falso-negativo da BLS foi originalmente relatado como 5 a 10 por cento (sensibilidade de 90 a 95 por cento), mas as taxas mais baixas são atingíveis por cirurgiões experientes²⁹.

O exame histológico de linfonodos removidos é o método mais preciso para avaliar a propagação da doença para os gânglios linfáticos. A avaliação da axila é necessária

para as decisões de tratamento em pacientes com câncer de mama invasivo, e a linfadenectomia axilar (LA) continua a ser a abordagem padrão para as mulheres que têm axilas clinicamente positiva³.

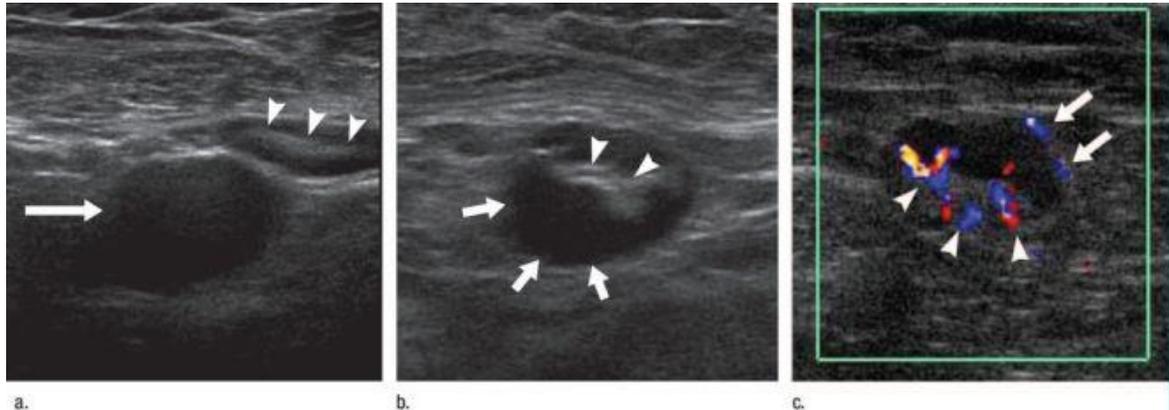
A principal indicação de Biópsia do linfonodo sentinela (BLS) são mulheres com câncer de mama invasivo ou microinvasivo e que possuem axilas clinicamente negativas. Pacientes com achados clínicos que levantam a suspeita de envolvimento de gânglios axilares devem ser submetidos a um ultrassom axilar com aspiração por agulha fina (PAAF) ou core biópsia antes de tomar decisões sobre a possibilidade de uma BLS^{3,27,30}(Figura 3).

As pacientes que têm a confirmação patológica do envolvimento ganglionar devem prosseguir com a linfadenectomia axilar (LA) em vez de BLS. A eficácia desta abordagem é bastante variável entre os centros porque a acurácia do exame de ultrassom é dependente do operador³.

A BLS também deve ser realizada em mulheres com carcinoma ductal in situ extenso (DCIS), que são submetidos à mastectomia³.

O uso de biópsia de linfonodo sentinela em circunstâncias especiais, incluindo doentes com doença localmente avançada, pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante, pacientes grávidas e aquelas que tiveram de cirurgia de mama ou axilar prévia permanece controverso. Câncer de mama inflamatório é uma das poucas contraindicações absolutas para SLNB^{3,29}.

Figura 3. (a, b) Padrão e (c) com Doppler colorido, imagens axilares mostram três achados US anormais (em três pacientes diferentes). (A) lesão hipoeoica Oval (seta) representa linfonodo com ausência de hilo gorduroso adjacente ao linfonodo normal com hilo gorduroso normal (setas). (B) linfonodos com córtex espessado assimetricamente (setas) e hilo gorduroso diminuído (pontas de seta). (C) fluxo sanguíneo hilar (pontas de seta) e para o córtex na periferia (setas).



Fonte: Abe et al., 2009.

Portanto, conclui-se que, considerando o exposto acima, verifica-se que, tendo sido a cirurgia conservadora da mama consolidada como método de tratamento em pacientes com câncer de mama nos estágios iniciais, surge uma nova controvérsia a ser discutida, qual seja, a abordagem da axila nessas pacientes. O manejo da axila é fato que requer uma análise detalhada, uma vez que está relacionada diretamente com as dores, mobilidade da área atingida, seroma, alteração de sensibilidade, dentre outros. Entretanto, sua avaliação permanece como fator principal de prognóstico, tendo importância fundamental na escolha do tratamento adjuvante³¹.

O estudo *NSABPB-32*, publicado em 2010 após revisão sistemática, inscitos 5611 doentes com câncer de mama com axilas clinicamente negativas e submetidas à Biópsia de Linfonodo Sentinela (BLS) seguido por Linfadenectomia Axilar (LA) comparado à LA somente se a BLS foi positiva^{32,33}. O mapeamento linfático foi bem sucedido em 97 por cento, e a taxa de falso-negativo foi de 9,8 por cento. Não foram observadas diferenças significativas no controle regional, a sobrevida global (SG), ou sobrevida livre de doença (SLD) entre os grupos em um seguimento médio de quase oito anos^{34,35}.

4.3.1 Métodos de identificação do Linfonodo sentinela

Existem dois métodos de identificação do linfonodo sentinela, a saber segundo o Consenso de Mastologia³⁶ :

- Método radioguiado: Utiliza radiofármacos que possuam em sua preparação o tecnécio ^{99m}Tc, sendo eles, o ^{99m}Tc Fitato, o ^{99m}Tc Dextran, ^{99m}TcAlbumina, sendo a dose indicada: 0,1mCi em 0,2 ml de volume. A injeção poderá ser administrada no dia anterior ou no mesmo dia da cirurgia, observando-se que a cirurgia não pode ser realizada com menos de duas horas de intervalo entre a injeção e a cirurgia em razão do risco de identificação de linfonodo “em trânsito” que não será o linfonodo sentinela que se pretende detectar.
- Método da injeção de azul patente: Nesse método, utiliza-se um corante azul vital em torno do tumor e na pele.

Considera-se indicado como a forma mais eficaz de identificação do linfonodo sentinela a utilização combinada de ambos os métodos. Importante destacar que a biópsia do linfonodo sentinela deve ser sempre um procedimento realizado em ambiente hospitalar com preparo adequado para possíveis complicações que possam ocorrer durante sua realização³⁶.

Uma revisão sistemática incluindo 69 estudos elegíveis de BLS no câncer de mama em estágio inicial, representando 8059 pacientes. O LS foi identificado usando radiocolóide, corante azul, ou ambos. A identificação do LS foi bem sucedida em 95 por cento das pacientes. A taxa de falso-negativo foi de 7,3 por cento (intervalo de 0 a 29 por cento). A combinação de corante azul e radiocolóide resultaram numa taxa de sucesso significativamente maior no mapeamento do LS, com uma taxa de falso negativo menor em comparação com o corante azul sozinho³.

4.4. LINFONODO SENTINELA X QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

4.4.1. Linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante

O desenvolvimento do procedimento acima descrito denominado linfonodo sentinela representou um grande avanço no tratamento das pacientes com câncer de mama, tendo importante impacto na qualidade de vida e a morbidade.

Baseando-se na hipótese de que, uma vez identificado o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática e, sendo realizada a sua ressecção, caso o exame histopatológico revele que neste linfonodo não há comprometimento por metástase, conclui-se que é pequena a chance de que tenha havido metástase nos linfonodos axilares localizados distalmente e que, provavelmente, a doença tenha ficado restrita apenas em seu leito primário, evitando, assim, o esvaziamento axilar³¹.

Portanto, pode-se concluir que a situação dos linfonodos, ou seja, a presença ou não de metástase, é considerada um dos mais importantes fatores no tratamento de câncer de mama. A pesquisa do linfonodo sentinela permite o estadiamento linfonodal mais preciso. Com a biópsia do linfonodo sentinela evita-se o esvaziamento da axila, proporcionando a redução da morbidade sem que comprometa a avaliação da paciente.

Conforme verificado, com o desenvolvimento e busca pelo aprimoramento do método descrito anteriormente para o estadiamento da axila – linfonodo sentinela – surgiu também o debate a respeito da segurança deste procedimento para o tratamento do câncer de mama em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

A realização de quimioterapia neoadjuvante (QT NEO), amplamente utilizada no tratamento do câncer de mama por possibilitar a redução do volume do tumor, conforme exposto anteriormente, pode, de acordo com alguns estudos, influenciar na biópsia do linfonodo sentinela (BLS). Nesse aspecto, a BLS poderia não ser segura, pois, teoricamente, com a diminuição do tumor através da QT NEO pode

haver danos aos vasos linfáticos, fato este que pode atrapalhar a migração para o linfonodo sentinela. Ademais, pode ser que a redução do tumor não seja a mesma em todos os linfonodos¹⁵.

Existem muitas controvérsias sobre o momento da realização da biópsia do linfonodo sentinela em pacientes a serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Profissionais e estudiosos do tema dividem-se entre os defensores da realização da biópsia do linfonodo sentinela após a QT NEO, enquanto outra parcela defende que a realização da biópsia deva ser realizada antes da QT NEO, alegando que a realização da biópsia após a QT NEO implicaria em baixas taxas de identificação e altas taxas de falso-negativos³⁷.

Alguns estudos apontam que após a realização de quimioterapia neoadjuvante, há fibrose e contração cicatricial dos linfáticos, além de alteração da rede linfática, fato este que poderia prejudicar a identificação do linfonodo sentinela, aumentando os resultados falso negativos³⁸.

Sabel et.al. (2003) concluíram que a biópsia de linfonodo sentinela antes da quimioterapia neoadjuvante pode evitar a morbidade da dissecação axilar sem comprometer a precisão do estadiamento axilar. Ela permite a identificação de pacientes com linfonodos positivos que posteriormente apresentam-se livres de doença nos gânglios regionais, podendo ajudar no planejamento de quimioterapia ou radioterapia adicional³⁹.

Van Rijk et.al. (2008) realizou BLS em 25 pacientes T2N0 antes da QT NEO usando linfocintilografia associado a azul patente. Quatorze (56%) dos 25 pacientes foram poupados da dissecação de linfonodos axilares uma vez que o linfonodo sentinela encontrado era livre de doença. Nenhuma recidiva foi observada após um acompanhamento médio de 18 meses, mostrando-se o método ser bem sucedido e confiável⁴⁰.

Veronesi et.al. (1999) avaliou a efetividade da BLS comparando com o resultado histopatológico definitivo após a dissecação axilar em 376 pacientes com câncer de mama inicial (T₁₋₂N₀) fora do contexto da neoadjuvância⁴¹.

A taxa de identificação (TI) do linfonodo sentinela foi de 98,7 % prevendo com precisão o estado da axila em 95,5% dos pacientes, com Taxa de Falso negativo (TFN) de 6,7% (95% intervalo de confiança)⁴¹.

Eis o grande desafio da Biópsia do Linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante (tabela 1).

Tabela 1- Resultados de biópsia de Linfonodo Sentinela pré - quimioterapia neoadjuvante.

LS antes da QT neo-adjuvante				
Estudo	N=	Estádio	Identificação %	Falso negativo
Sabel (2003) ¹⁰	25	1-2	100	0
Olla (2005) ¹¹	21	2-3	100	0
Cox (2006) ¹²	47	3	98	0
van Rijk (2006) ¹³	25	2	100	0
Schrenk (2008) ¹⁴	25	1-4	100	0
Menard (2009)	31	2-3	100	0

Fonte: disponível em www.rvmaiseventos.com.br

Por admitir a possibilidade de que o achado de linfonodos livres após tratamento quimioterápico decorra ou de ausência de metástases ou de esterilização pela terapêutica, Veronesi et al.⁴¹ são de opinião que o conhecimento do estado linfonodal axilar pelo estudo do LS seja obtido antes da instituição de tratamento quimioterápico primário.

Cox et.al. (2006) em estudo realizado com 89 pacientes com tumores localmente avançados foram submetidas à BLS antes da quimioterapia neoadjuvante. Neste

estudo, no grupo com 47 pacientes com axila clinicamente negativa, 40 pacientes apresentaram linfonodo sentinela positivo e submeteram-se a esvaziamento axilar⁴². De 82 pacientes que foram submetidas a esvaziamento axilar, 24 tiveram resposta patológica completa e 54 pacientes apresentavam doença axilar residual. Os pacientes com pN0 apresentaram sobrevida maior.

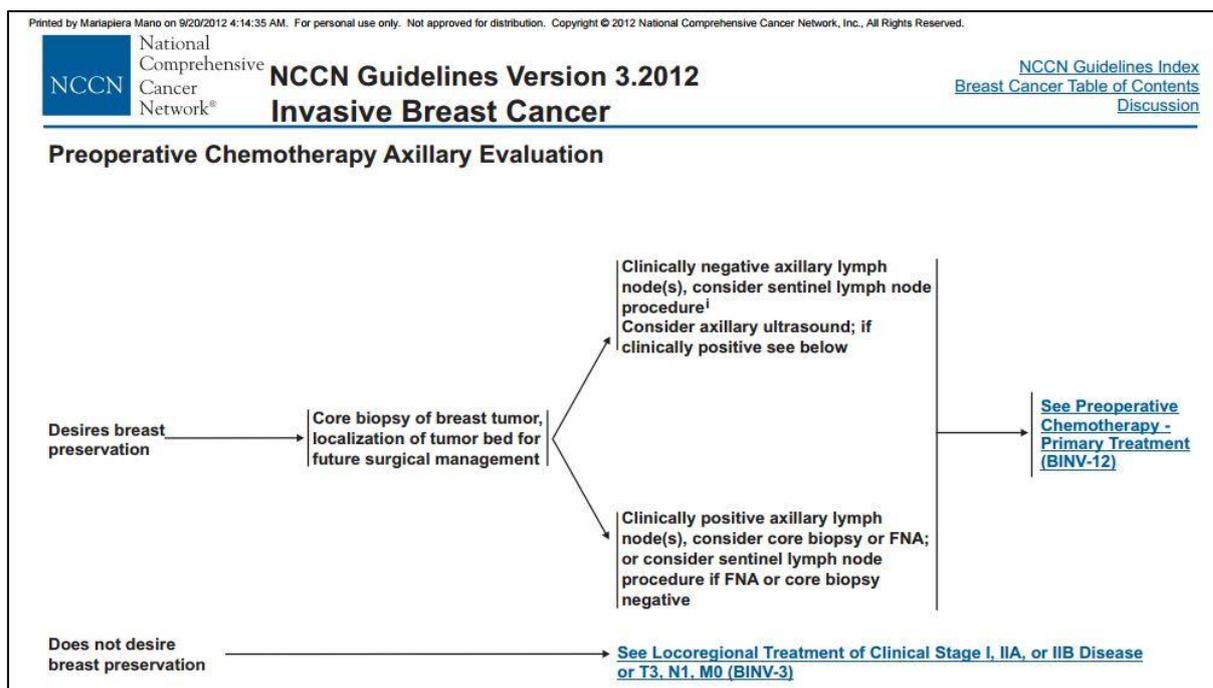
Este estudo valida a estratificação prognóstica de pacientes com uma resposta axilar patológica completa (RPC) à QT NEO. A biópsia do linfonodo sentinela antes do tratamento fornece estadiamento preciso dos pacientes com axila clinicamente negativa (N0); permite a aquisição de marcadores padrão de tratamento, biomarcadores de prognóstico e análise de microarray; e oferece uma estratificação de prognóstico após o tratamento⁴².

Menard et.al (2009), ao estadiar a axila antes da quimioterapia neoadjuvante, identificou o LS em 100% dos casos e não houve casos falso-negativos⁴³.

Van Deurzen et.al (2009) afirma que a realização da BLS antes da QT NEO, garante avaliação precisa do status axilar inicial, evitando os possíveis efeitos negativos da fibrose linfática ou a resposta axilar desigual⁴⁶.

A recomendação do guideline do *NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology)*, versão 2012, era de se realizar a biópsia do linfonodo sentinela antes da realização da quimioterapia neoadjuvante²⁷(figura 4). Porém, realizar o procedimento dessa forma traz a desvantagem de aumentar um procedimento cirúrgico.

Figura 4 – Guia de avaliação axilar em Quimioterapia pré-operatória.



Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

A indicação de quimioterapia neoadjuvante pode ser dividida em três situações, a saber:

1. Pacientes cujo único impedimento à cirurgia conservadora seja o tamanho do tumor, com linfonodos axilares clinicamente negativos;
2. Pacientes cujo único impedimento à cirurgia conservadora seja o tamanho do tumor, com linfonodos axilares clinicamente suspeitos ou positivos;
3. Pacientes com doença irresssecável.

Nas duas primeiras situações elencadas, a realização da biópsia do linfonodo sentinela definiria teoricamente a paciente que seria submetida à dissecação axilar eletiva após o tratamento.

Entretanto, embora esse procedimento pareça ser o mais simples, deve-se observar que, essa situação acarretaria a realização de dois procedimentos cirúrgicos, além de ignorar a possibilidade de negatificação da axila após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante⁴⁴.

Mamounas et. al. (2005) relata que realizar a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) antes da quimioterapia neoadjuvante impõe a realização de dois procedimentos cirúrgicos, independentemente do estado do linfonodo sentinela, sendo sua contribuição mínima para a decisão de utilizar a quimioterapia neoadjuvante, uma vez que essa indicação é realizada geralmente tendo como base características clínicas e tumorais das pacientes e não quanto ao estado patológico dos gânglios axilares¹².

Portanto, saber qual é o status do linfonodo antes da QT NEO apresenta pouca importância em relação à decisão quanto aos demais procedimentos a serem adotados no tratamento¹².

Ivo Carelli Filho (2013) resumiu as vantagens e desvantagens de se realizar a BLS pré-quimioterapia neoadjuvante. Como pontos positivos estão: a possibilidade de estadiamento mais refinado, a maior taxa de identificação do linfonodo sentinela, menor taxa de falso negativo e a possibilidade de avaliar a resposta à quimioterapia.

Ademais, entre os pontos negativos são relatados: a necessidade de cirurgia adicional, o retardo para o início da quimioterapia e o aumento da taxa de linfadenectomias axilares⁴⁵.

4.4.2 Linfonodo Sentinela após quimioterapia neoadjuvante

Ao longo do tempo a quimioterapia neoadjuvante tem sido cada vez mais indicada para o tratamento de câncer de mama, principalmente por permitir um aumento de cirurgias conservadoras. Juntamente à biópsia do linfonodo sentinela, que é considerado como método indicado para abordagem da axila, como forma de evitar o esvaziamento axilar.

Entretanto, apesar do aumento da utilização de ambos os procedimentos para o tratamento do câncer de mama operável, ainda existem questões que permanecem

sem consenso quanto à confiabilidade da BLS após a quimioterapia neoadjuvante (QT NEO), sob a alegação da possibilidade de que a QT NEO possa causar a fibrose e possível danos aos vasos linfáticos, assim, interferir na drenagem e prejudicar a identificação do linfonodo sentinela (LS), além de haver dúvida se os efeitos da QT NEO são os mesmos nos linfonodos sentinela e nos demais linfonodos.

Após a QT NEO, o estadiamento axilar era tradicionalmente realizado pela linfadenectomia axilar no momento da cirurgia da mama, o que está associado com morbidade substancial. Portanto, uma abordagem menos agressiva para a axila é desejável de fato, isso levanta não só a questão de saber se esses pacientes poderiam ser direcionados para a BLS, mas também a questão de qual o melhor momento para este procedimento em relação à QT NEO⁴⁶.

Muito embora desconfiem que a BLS não seja segura após a QT NEO, temos uma relação de meta-análises que mostram que o resultado da biópsia do linfonodo sentinela após a QT NEO pode ser considerado confiável em relação ao resultado obtido sem a quimioterapia.

Xing Y.et.al. (2006) em um estudo de meta-análise avaliaram os resultados de BLS após a QT NEO. Os artigos incluídos atenderam a dois critérios: primeiro, as pacientes tinham que ter câncer de mama operável e ter realizado a BLS após a QT NEO e, em segundo, as pacientes tinham sido submetidas à subsequente linfadenectomia axilar. Vinte e um estudos foram identificados incluindo um total de 1273 pacientes. A Taxa de identificação (TI) variou de 72 a 100 %. A sensibilidade estimada da BLS foi de 88% com uma taxa de falso negativo (TFN) de 12%. Concluíram, então, que a BLS é uma ferramenta confiável para o planejamento de tratamento regional após a quimioterapia pré-operatória¹⁷.

Kelly AM et. al. (2009) realizaram uma busca sistemática na literatura mundial entre 1996 e 2007, por estudos de linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma de mama em estágio inicial após a QT NEO. A presente meta-análise demonstra estimativas consistentes de sucesso nas taxas de identificação (TI) e taxas de falso-negativos (TFN) da BLS após a QT NEO. Com uma TI de 90% e TFN de 8%,

concluem que esta técnica é uma ferramenta confiável para planejar o tratamento dessa população como uma alternativa à dissecação axilar⁴⁷.

Além disto, um falso negativo neste grupo pode não ter a mesma importância do que ocorre nas situações usuais, uma vez que a paciente não será subtratada por este motivo.

Van Deurzen et. al. (2009) avaliou a acurácia da BLS após a QT NEO por meio de meta-análise, através de buscas de estudos de pacientes com câncer de mama estágio T₁₋₄ N₀₋₁ que submeteram a BLS seguida de linfadenectomia axilar⁴⁶.

Dentre 27 estudos foram incluídos uma população total de 2148 pacientes na revisão. A TI do linfonodo sentinela foi 90,9 % e a TFN de 10,5%. As taxas de sucesso da BLS foram heterogêneas e diversas variáveis apontam para uma deterioração da precisão da BLS, em axila positiva inicialmente.

Os autores concluíram que embora as taxas não difiram substancialmente dos estudos multicêntricos de BLS fora do contexto da QT NEO, que demonstram taxa de identificação (TI) de linfonodo sentinela de 88-97% e TFN de 5-10%, por outro lado, essas taxas não são geralmente mais aceitas de acordo com as diretrizes de tratamento atuais, sendo a TFN de 10,5% relatado superior à taxa de 5% preconizada sem QT NEO.

Portanto, a BLS seguinte à quimioterapia neoadjuvante não pode ser recomendada como procedimento padrão, no momento devendo ser considerada de forma individual em pacientes com axilas clinicamente negativas⁴⁶.

Os autores citam as vantagens de se realizar a BLS após a QT NEO: o status axilar pós QT NEO é um forte preditor de sobrevida livre e global, 20-40% das pacientes apresentam resposta axilar completa (downstage), requer apenas um procedimento cirúrgico.

Por outro lado, teoricamente a quimioterapia neoadjuvante pode ter vários efeitos negativos sobre a acurácia da precisão da BLS: primeiro, ambos os tumores primário

e gânglios linfáticos metastáticos respondem à quimioterapia com alterações reativas como a fibrose que pode afetar padrões de drenagem linfática. Em segundo lugar, a quimioterapia poderia induzir a uma resposta tumoral desigual na erradicação do linfonodo axilar⁴⁷.

As conclusões desta revisão sistemática, pelo menos, justificam um ensaio clínico com longo prazo de seguimento para avaliar a segurança da omissão da linfadenectomia axilar em pacientes com linfonodo sentinela negativo após quimioterapia neoadjuvante.

Em ensaio clínico realizado por Piatto e colaboradores na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, reconhecido internacionalmente (tabela 2), com o objetivo de avaliar a capacidade preditiva do estudo do linfonodo sentinela (LS) em relação ao estado linfonodal axilar em pacientes com carcinoma invasor inicial de mama T1 e T2 e axilas clinicamente livres, submetidas ou não a quimioterapia neoadjuvante¹⁶.

A acurácia do método na predição do estado linfonodal axilar foi de 100% no grupo de pacientes que não receberam quimioterapia neoadjuvante e de 93% naquele em que esta forma de tratamento prévio foi utilizada. Essa diferença se mostrou estatisticamente significativa.

O presente trabalho concluiu que em todas as pacientes que não receberam tratamento quimioterápico prévio o estudo do LS foi eficaz para predizer o estado dos linfonodos da axila. A taxa de resultados falso-negativos no grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante parece invalidar o emprego do estudo do LS nas mesmas.

Tabela 2. Resumo dos estudos de Câncer de mama com relatórios sobre a precisão do Linfonodo Sentinela após quimioterapia neoadjuvante.

First author	N	cT	cN	IR (%)	FNR (%)	Sens (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	SN+ only (%)	SN and non-SN+ (%) ^a
Nason ²³	15	2-4	0-1	87	33	67	57	77	46	100
Cohen ^{c,24}	38	2-3	0-1	82	17	83	81	90	48	M
Fernandez ²⁵	40	1-4	0-1	85	20	80	78	88	47	75
Tafra ²⁶	29	1-2	0	93	0	100	100	100	56	M
Brady ²⁷	14	1-4	0-1	93	0	100	100	100	77	40
Stearns ²⁸	34	3-4	0-1	85	14	86	73	90	62	72
Schwartz ²⁹	21	1-3	0-1	100	9	91	91	95	48	30
Balch ³⁰	32	2-4	0-1	97	5	95	92	97	58	44
Piato ^{b,31}	42	1-2	0	98	17	83	88	93	37	100
Vigario ^{b,32}	37	1-2	0	97	39	61	72	81	M	M
Shimazu ³³	47	2-4	0-1	94	12	88	73	91	66	69
Lang ³⁴	53	1/2-4	0-1	94	4	96	96	98	46	M
Patel ^{d,35}	42	2-4	0-1	95	0	100	100	100	48	M
Shen ^{c,36}	69	1-4	1	93	25	75	62	82	48	73
Mamounas ^{d,37}	428	1-3	0-1	85	11	89	93	96	36	44
Jones ³⁸	36	2-4	0-1	81	11	89	85	93	55	63
Tanaka ³⁹	70	1-3	0-1	90	5	95	96	98	30	58
Yu ⁴⁰	127	3	0	91	7	93	90	96	55	63
Tausch ⁴¹	167	1-4	0-1	85	8	92	91	96	49	44
Kinoshita ⁴²	104	2-4	0-1	93	10	90	93	96	37	56
Lee ⁴³	219	1-4	1	78	5.6	94	87	96	69	M
Newman ⁴⁴	54	1-3	1	98	8	92	85	94	62	M
Yamamoto ⁴⁵	20	1-3	0-1	100	14	86	93	95	30	100
Gimbergues ⁴⁶	129	1-3	0-1	94	14	86	89	93	40	52
Hino ⁴⁷	55	2-3	0-1	71	0	100	100	100	46	72
Papa ⁴⁸	31	2-3	0	87	16	84	73	89	59	M
Classe ⁴⁹	195	0-3	0-1	90	12	88	95	97	26	43
Total	2148			90.9	10.5	89.5	89.0	94.4	49.0	61.5

N = number of patients; cT = clinical tumour diameter; cN = clinical nodal status: 0 = cN0, 1 = clinical nodal involvement (either cN1 or cN2), 0-1 = combination of patients with clinical node-positive and node-negative diseases.
 IR = identification rate; FNR = false-negative rate; NPV = negative predictive value; M = missing data.
 a Percentage of patients with non-SN involvement among patients with a positive SN.
 b Potential overlap of patients.
 c,d Some overlapping patients.

Fonte: Piatto et al., 2002.

Dessa forma, até que existam dados mais consistentes e capazes de esclarecer acerca de interferência da quimioterapia neoadjuvante na acurácia da pesquisa do linfonodo sentinela na predição do estado linfonodal axilar em pacientes com câncer de mama, recomenda-se que o este procedimento seja utilizado apenas em pacientes que não tenham sido submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante prévia¹⁶.

Lyman et al. (2005) em sistemática revisão literária conduzida pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) através de 69 estudos envolvendo 8.059 pacientes, compararam os resultados da BLS com a Linfadenectomia Axilar (LA) com o objetivo de desenvolver um guia prático para realização da BLS em estágio inicial do câncer de mama¹¹.

Em relação à quimioterapia neoadjuvante (QT NEO) os estudos evidenciaram taxa de identificação (TI) do linfonodo sentinela de 85-96% e a taxa de falso- negativo

(TFN) de 0-33%. A perda potencial de informações de prognóstico pode complicar a tomada de decisão clínica para o tratamento local quando a BLS é realizada após QT NEO, se tais informações são valiosas no planejamento do tratamento locorregional para um determinado paciente, a BLS deve ser considerada antes da terapia sistêmica. Concluindo que existem dados insuficientes para recomendar a BLS ou sugerir calendário adequado da BLS para pacientes submetidos à QT NEO¹¹.

Por outro lado, estudos comprovam que não há empecilho para a realização da BLS após a QT NEO.

O *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27*, com a finalidade de analisar a viabilidade e a precisão da BLS realizada após a QT NEO, foi realizado estudo com 428 pacientes submetidos a mapeamento linfático para identificação e BLS seguido de linfadenectomia axilar¹². Foram realizados procedimentos utilizando radiofármaco (14,7%), corante azul patente (29,9%) ou com ambos (54.7%).

A taxa de identificação do linfonodo sentinela obtida foi de 84,8%, sendo observada que a taxa de sucesso aumentou consideravelmente com a utilização de radiofármacos (87,6% para 88,9%) em relação à taxa obtida com uso do azul patente isolado (78,1%, $P=0.03$), sendo a taxa de falso negativo de 10,7%.

Os resultados demonstram que a precisão, sensibilidade e a taxa de falso negativos são parecidos aos *trials* que realizam a análise da biópsia de linfonodo sentinela sem realização de quimioterapia neoadjuvante e sugerem que o conceito de linfonodo sentinela é aplicável após a QT NEO¹².

No que se refere à taxa de falso-negativos obtidos, concluiu-se que as taxas são comparáveis e equivalem às taxas de falso negativos obtidas em outros estudos multicêntricos de biópsia do linfonodo sentinela antes da terapia sistêmica, que apresenta taxas de falso negativos entre 7 e 13% (tabela 3)¹².

Desta forma, estabelecer a viabilidade e precisão da biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante possui grande importância para tentar evitar disseções axilares desnecessárias.

Tabela 3. Comparação de identificação e taxas de falso negativo da BLS após quimioterapia neoadjuvante entre NSABP - Protocolo B-27 e três estudos multicêntricos de BLS em pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

Autor	Descrição do estudo	Número de Pacientes	Tipo de mapeamento linfático	Taxa de identificação (%)	Taxa de falso negativo (%)
Mamounas et al	Multicêntrico BLS após a quimioterapia neoadjuvante (sem protocolo conjunto para BLS)	428	Corante azul	78	14
			radiocolóide	89	5
			associação	88	9
			Todas as técnicas	85	11
Krag et al ⁶	Multicêntrico BLS antes da terapia sistêmica (baseado em protocolo predefinido para BLS)	443	radiocolóide	93	11
Tafra et al ³³	Multicêntrico SNB antes da terapia sistêmica (baseado em protocolo predefinido para SNB)	529	Associação de corante azul e radiocolóide	87	13
McMasters et al ¹⁰	Multicêntrico SNB antes da terapia sistêmica (com base no protocolo pré-definido, mas a seleção de método de mapeamento, a critério do cirurgião)	806	Agente único (corante azul ou radiocolóide)	86	12
			Associação	90	6
			Todas as técnicas	88	7

Fonte: Mamounas et al., 2005. Abreviaturas: NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; BLS: biópsia de linfonodo sentinela.

Kelly Hunt et al. (2009) para corroborar com esse entendimento, realizaram estudo com objetivo de avaliar a precisão da BLS em pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante comparada à pacientes submetidos à BLS prévia³⁷.

Das pacientes, 575 (15,3%) foram submetidos à BLS após a quimioterapia e 3171 (84,7%) foram submetidos à BLS prévia. As taxas de identificação foram 97,4% no grupo pós QT NEO e 98,7% no grupo de biópsia prévia (P 0,017). As taxas de falso-

negativos foram similares entre os grupos (5,9% pós QT NEO vs. 4,1% no grupo pré QT NEO)³⁷.

Os autores concluíram que ajustar a BLS para a fase clínica não revelaram diferenças na recorrência locorregional, sobrevida global ou livre de doença entre os grupos.

A biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia é tão precisa para o estadiamento axilar como antes da quimioterapia. A biópsia após a QT NEO resulta em menos linfonodos sentinelas positivos e diminui disseções axilares desnecessárias³⁷.

4.4.3 Linfonodo Sentinela positivo que negativa após quimioterapia neoadjuvante

Quando a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) foi instituída pela primeira vez, as indicações eram estritamente limitadas ao câncer de mama precoce. Era altamente controverso se a BLS deveria ser realizada em mulheres submetidas ao tratamento neoadjuvante.

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* de 2014 indicam que a maioria das mulheres com câncer de mama deve ser submetida à BLS, além de demonstrarem “provas de nível intermediário” de que os benefícios do tratamento neoadjuvante seguidos de BLS superam os malefícios. No entanto, as diretrizes não recomendam BLS em mulheres com axila comprometida antes do tratamento neoadjuvante, mesmo que se torne N0 depois. A razão para isso foi de que a taxa de falsos negativos (TFN) pode variar de 10 a 30%, dados considerados em um nível inaceitavelmente elevado⁴⁸.

Contudo, o significado clínico de uma alta TFN não é claro, uma vez que os estudos randomizados sobre BLS pós-quimioterapia neoadjuvante descobriram que,

enquanto a taxa de falso negativo foi da ordem de 10% (grupo controle), a taxa de recidiva axilar no grupo submetido somente a BLS era na ordem de 1%^{50,51}.

A doença axilar residual é encontrada em apenas 50-60% dos pacientes com câncer de mama que inicialmente apresentam axila comprometida (N1) e que recebem quimioterapia neoadjuvante⁴⁹.

A determinação precisa do envolvimento axilar após a quimioterapia é importante. Contudo, removendo todos os gânglios axilares para avaliar a doença residual submete muitos pacientes à morbidade cirúrgica, enquanto potencialmente apenas um subconjunto de pacientes serão beneficiados.

Para evitar as complicações associadas com a linfadenectomia axilar, é preferível identificar a doença ganglionar com procedimento menos invasivo que resulta em menos morbidade⁴⁹.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é considerada confiável para identificar o status axilar em mulheres apresentando inicialmente axila clinicamente negativa (N0). Resultados falso-negativos podem ocorrer quando os linfonodos sentinelas (LS) não apresentam metástase e as mesmas são encontradas nos linfonodos obtidos através de linfadenectomia axilar.

As taxas de falso negativo (TFN) para a BLS são de 0% a 20%¹², após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com axila negativa (N0), há relato em meta-análise de TFN de 12%¹⁷. O estudo (NSABP) B 27 incluindo tanto a doença N0 e N1 relatou biópsia de linfonodo sentinela com taxa de falso negativo de 10,7% após quimioterapia¹².

Nos últimos anos, a biópsia do linfonodo sentinela substituiu a linfadenectomia axilar (LA) como procedimento para os pacientes que se submetem à cirurgia e têm linfonodos clinicamente negativos. A BLS fornece uma avaliação precisa do status axilar histológico e está associado com menos morbidade aguda e crônica do que a LA.

O momento ideal da biópsia do linfonodo sentinela no cenário neoadjuvante é controverso. Dados confiáveis para a taxa de identificação, taxa de falso negativo, e o número de recidivas regionais estão disponíveis para quando a biópsia é feita antes do tratamento adjuvante sistêmico em pacientes com doença axilar clinicamente negativa (N0), mas os dados disponíveis são limitados no contexto da quimioterapia neoadjuvante³⁵.

No entanto, a melhor abordagem cirúrgica na axila para 20-40% dos pacientes com nódulos linfáticos inicialmente positivos (N+) que o estadiamento regrediu após a quimioterapia neoadjuvante a um status de linfonodo clinicamente negativo (yN0) é incerto².

Nesta população, a biópsia feita após quimioterapia neoadjuvante iria aumentar a taxa global de tratamento de conservação da axila. Além disso, a evidência crescente sugere que o estágio axilar após a quimioterapia neoadjuvante reflete prognóstico mais preciso do que faz o status axilar inicial e poderia, no futuro próximo, levar a mudanças no tratamento².

Dominici et.al. (2010) determinaram a taxa de resposta patológica completa (RPC) axilar e o efeito da RPC na sobrevida livre de doença (SLD) em 109 pacientes com câncer de mama, HER-2 positivo e metástase axilar comprovados por biópsia que estavam a receber quimioterapia neoadjuvante contendo trastuzumab. O uso da QT NEO é relatada como resultando em RPC na mama e axila em até 25% dos pacientes. Doentes que atingiram a RPC melhoraram a SLD e sobrevida global⁵².

Oitenta e um pacientes (74%) conseguiram uma RPC na axila. Os autores concluíram que os pacientes que conseguem uma RPC axilar são relatados ter melhorado a SLD. A QT NEO contendo trastuzumab parece ser eficaz na erradicação de metástases nos nódulos linfáticos axilares, e tem implicações para o tratamento cirúrgico da axila nestes pacientes⁵². Diante do alto índice de RPC devemos reestadiar a axila?

Newman EA et.al (2007) avaliaram 54 pacientes entre 2001 e 2005 com câncer de mama e metástases axilares comprovadas por biópsia, estas foram submetidas à

mapeamento linfático com biópsia do linfonodo sentinela, bem como linfadenectomia axilar após receberem quimioterapia neoadjuvante⁵³.

A taxa de identificação (TI) do linfonodo sentinela foi de 98%. Trinta e seis pacientes (66%) tinham metástases axilares residuais, e em 12 casos (31%) da doença metastática residual foi limitada ao linfonodo sentinela. A taxa de falso negativo foi de 8,6%. O linfonodo sentinela identificou com precisão os pacientes sem doença axilar residual em 17 casos (32%)⁵³.

Os autores identificaram que a BLS após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com axila positiva à apresentação e que negativa o status axilar pode-se poupar este subconjunto de pacientes (32%) de experimentar a morbidade de uma dissecação axilar.

Alvarado et al.(2012) avaliou a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) em 150 pacientes com metástase axilar comprovada na apresentação e tratadas com quimioterapia neoadjuvante, com o objetivo de determinar se a ultrassom após a quimioterapia poderia selecionar pacientes para esta técnica⁵⁴.

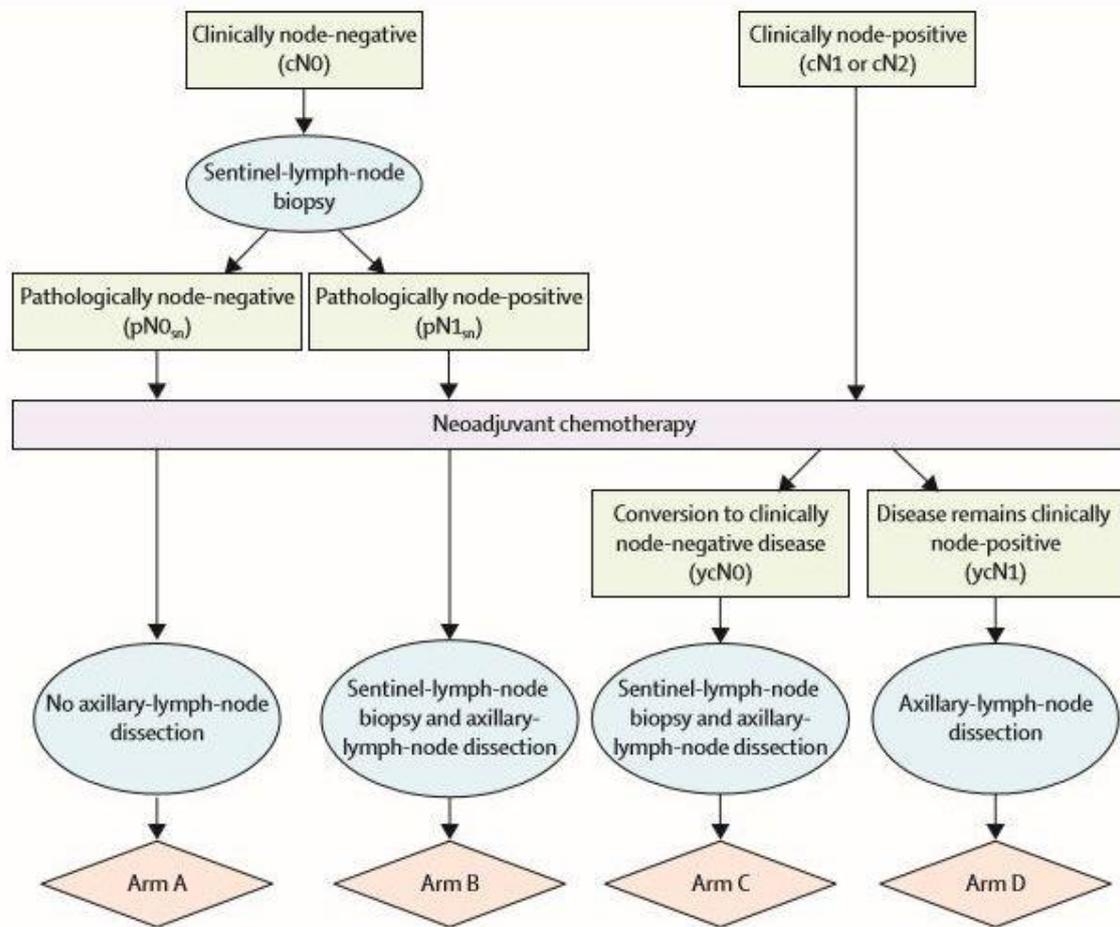
A BLS foi identificada em 93% dos casos, a taxa de falso negativo (TFN) foi 20,8%. Nos 52 pacientes com linfonodos normalizados ao ultrassom, a taxa de falso-negativo decresceu para 16,1%. A análise multivariada revelou que menor tamanho inicial do tumor e menos de dois LS ressecados foram associados com maior taxa de biópsia falso negativo. Eles sugerem que isto pode ser porque os tumores maiores são mais propensos a ter vários linfonodos axilares positivos, levando a uma maior probabilidade de identificação de uma BLS positiva, diminuindo a taxa de falso negativo. Houve 42% de pacientes com uma resposta patológica completa (RPC) nos linfonodos que potencialmente, poderia ter sido poupada a morbidade de uma linfadenectomia axilar, se houvesse um método confiável, menos invasivo para o estadiamento da axila. Daqueles com morfologia normalizada ao ultrassom (51%) correlaciona-se com uma taxa de RPC superior, esta associação pode ser útil clinicamente, mas precisa de um estudo mais aprofundado.

O estudo *SENTINA* (2013) foi desenhado para avaliar um algoritmo específico para padronizar o tempo ideal para a realização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) em pacientes que se submetem a quimioterapia neoadjuvante².

Sentina é um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico dividido em 4 braços realizado em 103 instituições na Alemanha e na Áustria. Mulheres com câncer de mama que foram programadas para a quimioterapia neoadjuvante foram incluídas no estudo.

As pacientes com axila clinicamente negativa (N0) foram submetidas à BLS antes da quimioterapia neoadjuvante (braço A). Se o linfonodo sentinela (LS) foi positivo (pN1), um segundo procedimento de BLS foi realizado após a quimioterapia neoadjuvante (braço B). Mulheres com axila clinicamente positiva (N+) receberam quimioterapia neoadjuvante. Aquelas que se converteram à axila clinicamente negativa após a quimioterapia (yN0): (braço C) foram tratados com BLS e linfadenectomia axilar (LA). Apenas as pacientes com doença axilar positiva que permaneceram positiva (yN1) foram submetidas a LA sem BLS (braço D) (Figura 5).

Figura 5. Desenho do estudo Sentina.



Fonte: Kuehn et al., 2013.

O objetivo principal foi avaliar a taxa de falso-negativo (TFN) da biópsia do linfonodo sentinela após a QT NEO nas pacientes que se converteram do status N1 à yN0 durante o tratamento sistêmico (braço C).

Os objetivos secundários incluíram a comparação da taxa de identificação (TI) da BLS antes e após a quimioterapia neoadjuvante, e também a taxa de identificação (TI) e a taxa de falso negativo da BLS após a remoção do linfonodo sentinela.

Os autores identificaram uma taxa de identificação (TI) do linfonodo sentinela (LS) de 99,1% antes da quimioterapia neoadjuvante (Braço A e B). Em pacientes que se converteram após a quimioterapia neoadjuvante de N + para yN0 (braço C), a TI foi de 80,1% e a TFN de 14, 2% (TFN esperado 7%).

A TFN foi de 24,3% para as mulheres que tiveram um 1LS removido e 18,5% para quem teve dois LS removidos (braço C). Em pacientes que tiveram um segundo procedimento de BLS após a quimioterapia neoadjuvante (braço B), a TI foi de 60,8% e o TFN de 51,6%.

Em resumo, a BLS é um método diagnóstico confiável antes da quimioterapia neoadjuvante. Após o tratamento sistêmico ou BLS prévia, o procedimento tem uma taxa de identificação e uma taxa de falso negativo maior em relação ao exame anterior à quimioterapia neoadjuvante. Estas limitações devem ser consideradas se a biópsia está prevista após a quimioterapia neoadjuvante.

O estudo *ACOSOG Z1071* (2013) foi um ensaio clínico de fase II elaborado com o objetivo principal de determinar a taxa de falso negativo (TFN) para a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) realizada após quimioterapia neoadjuvante em pacientes que apresentaram inicialmente câncer de mama com metástase axilar comprovada por biópsia⁴⁹.

O estudo *ACOSOG Z1071* envolveu 756 mulheres com câncer de mama estágio clínico T0-4, N1-2, M0 de 136 instituições no período de junho de 2009 a junho de 2011 que receberam quimioterapia neoadjuvante. Após a quimioterapia, as pacientes foram submetidas à BLS seguida de linfadenectomia axilar (LA). A BLS e mapeamento do linfonodo sentinela (LS) foram incentivados através da combinação de azul patente e colóide radiofármaco para maximizar a identificação do LS e minimizar as chances de falso negativo. O protocolo necessário era que, pelo menos, dois LS fossem ressecados⁴⁹.

O estudo evidenciou taxa de identificação (TI) de 92,9% em pacientes N1 e 89,5% no grupo N2. Após completar a quimioterapia, o exame clínico da axila revelou linfonodo não palpável em 83% das pacientes, porém a resposta patológica completa foi encontrada em 41,0% dos casos. (IC de 95%).

Os autores concluíram que a combinação de azul patente + biópsia radioguiada (TFN de 10,8%) e ressecção de mais de 2 LS estão associados a uma menor probabilidade de resultados falso negativos.

Entre as mulheres com câncer da mama N1 que receberam quimioterapia neoadjuvante que tinham 2 ou mais LS examinados, a TFN foi de 12,6% (excedendo a TFN esperada de 10%), a TI quando 4 LS foram ressecados foi de 6,7% e em 78 pacientes N1 que tiveram somente 1 LS ressecado a TFN foi de 31,5% .

Mudanças na abordagem e seleção de pacientes que resultam em maior sensibilidade seriam necessárias para suportar a indicação de BLS como uma alternativa para LA nesta população de doentes.

“Sabendo que muitos dos pacientes têm regressão da doença axilar linfática após a quimioterapia, é difícil continuar a recomendar linfadenectomia axilar para todos os pacientes , especialmente porque esses pacientes , em grande parte também estarão recebendo radiação”, segundo Kelly Hunt (Cirurgiã e mestre do Anderson Cancer Center in Houston).

Rebollo-Aguirre et al. (2013) validou a biópsia do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante como uma ferramenta viável em pacientes com câncer de mama operável T1-3, N1 e linfonodos negativos após terapia clínica. Dentre os principais achados destacam-se a resposta patológica completa axilar de 42,2%, a taxa de identificação do linfonodo sentinela de 84,9%, e a taxa de falso negativo de 8,3%⁵⁵.

Recentemente foi publicado um estudo clínico, o primeiro a demonstrar a segurança em realizar BLS após Quimioterapia neoadjuvante (QT NEO), no qual o enfoque principal, diferentemente do estudo *SENTINA* e *ACOSOG Z1071*, foi avaliar a taxa de recidiva axilar e sobrevida global em mulheres com axila comprometida antes do tratamento neoadjuvante, que se tornaram cN0 depois^{48,51}.

O estudo retrospectivo do *Instituto Europeu de Oncologia (IEO)* de Milão investigou os resultados de uma série consecutiva de pacientes tratadas entre 2000 e 2010 submetidas a tratamento neoadjuvante. Neste estudo, um grupo de 147 pacientes com axila N1/2 anterior ao tratamento neoadjuvante tornou-se N0 após a

quimioterapia e foi submetido à BLS com linfadenectomia axilar quando um linfonodo sentinela era positivo. Estes dados foram comparados com uma série consecutiva de 247 pacientes tratados durante o mesmo período, que antes da neoadjuvância eram cN0 e assim permaneceram após o tratamento^{48,51}.

Após um acompanhamento médio de 61 meses, a recidiva axilar ocorreu apenas em uma paciente N0 (0,4%) e em uma paciente N1/N2 (0,7%) como primeiro evento. Esta taxa de recidiva axilar foi semelhante à série histórica. Houve, além disso, uma recidiva local e regional simultâneas em cada grupo, sugerindo que BLS é aceitável em N1/2 pacientes que se tornam N0 após a terapia neoadjuvante. Além disso, os resultados das taxas de sobrevida foram muito semelhantes nos dois grupos, com uma sobrevida global em 5 anos de 90,7% (IC95%, 87,7–93,7), sendo 93,3% (IC95%, 90,0–96,6) no grupo inicialmente N0 e 86,3% (IC95% 80,6–92,1) naquelas pacientes inicialmente N1/N2. Estas taxas também são semelhantes à série histórica⁵¹.

O diferencial deste estudo clínico foi que, diferentemente do trial *SENTINA* e do *ACOSOG Z1071*, de fase II, foi utilizada somente a técnica padrão para localização do linfonodo sentinela com radiofármaco. Além disso, o número de linfonodos retirados não influenciou a performance do método naquelas pacientes que inicialmente eram N1/N2 e se tornaram N0, como foi considerado por Boughey et.al^{48,49,51}.

O fato é que, com estes dados torna-se factível a BLS em pacientes N1/2 que se tornam N0 após terapia neoadjuvante, particularmente naquelas sem doença residual na mama (pT0/pTx), pois o status do linfonodo sentinela mantém a expectativa de bom prognóstico. Já nos casos de pacientes com doença residual pT1/2/3, a linfadenectomia axilar não influencia a sobrevida global, a sobrevida livre de doença e até mesmo o controle local⁵¹.

O estudo, além de apresentar uma amostra reduzida, é também retrospectivo e, portanto, apresenta todas as limitações que isso implica e, com certeza, mais estudos prospectivos serão necessários. É possível que a radioterapia na parede torácica e/ou linfonodos regionais possa ser útil em pacientes N1 que se tornam N0

após tratamento neoadjuvante, como vem sendo avaliada pelos trials *NSABP B-51/ RTOG* e *Alliance*^{48,51}.

O Painel de Conferência de St. Gallen 2015 também considerou que a BLS é apropriada em pacientes com axila clinicamente positiva na apresentação cujo estadiamento tenha sido modificado após a quimioterapia neoadjuvante, mas que é necessária a linfadenectomia axilar se um linfonodo sentinela for positivo. Considera que as taxas de falso-negativos, no entanto, permanecem elevadas, a menos que três ou mais linfonodos sentinelas sejam examinados⁵⁶.

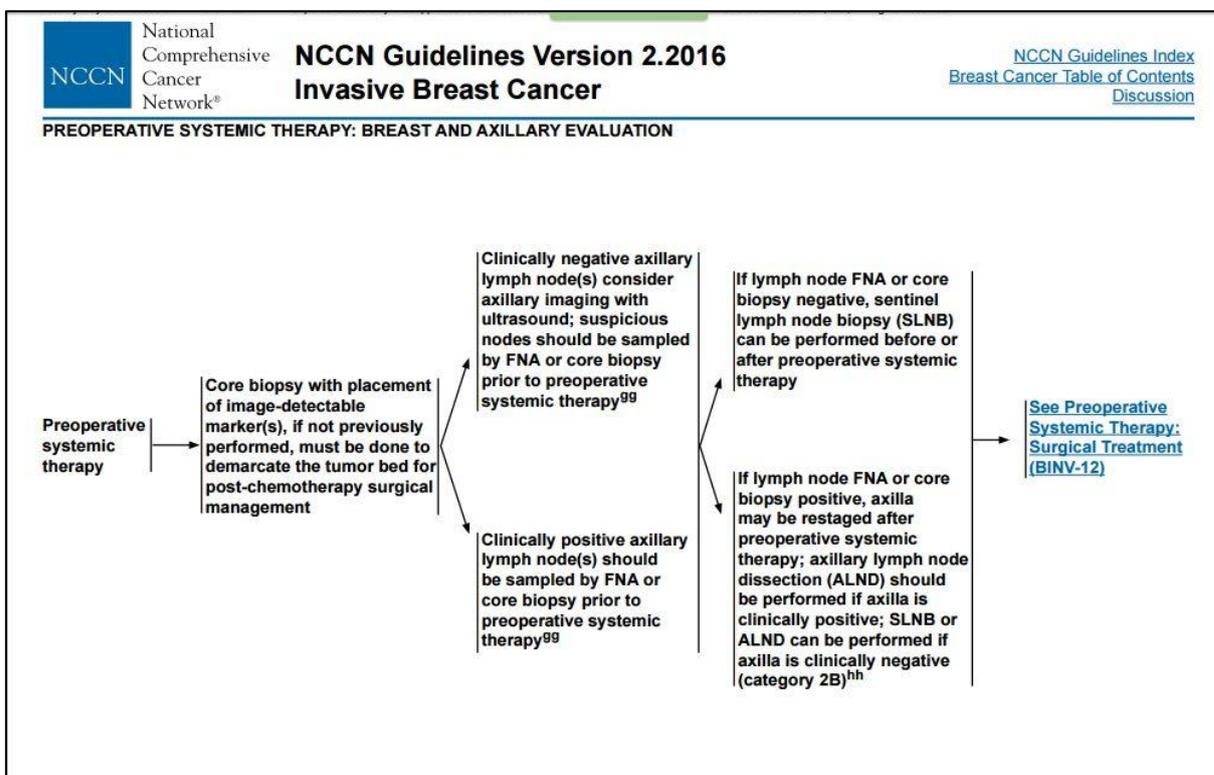
Importante destacar que, nos casos em que o linfonodo sentinela for positivo, atualmente, a recomendação permanece sendo a linfadenectomia axilar em pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante.

Destaca-se que, mesmo com as evidências trazidas, conclui o pesquisador que talvez apenas após mais estudos randomizados que envolvam um grande número de pacientes, poderá se ter certeza de que constitui uma prática segura a pesquisa do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante a ser estabelecida como rotina na prática clínica⁴⁶.

O guideline do *NCCN* (Clinical Practice Guidelines in Oncology), versão 2016, recomenda marcação dos gânglios axilares com uma tatuagem ou clip a fim de permitir que o gânglio linfático positivo confirmado por biópsia seja removido em cirurgia definitiva²⁷. Entre os pacientes que mostraram gânglio axilar positivo antes da terapia sistêmica pré-operatória, a BLS tem uma taxa de falso negativos > 10 % quando realizado após a terapia sistêmica. Esta taxa pode ser melhorada através de uma marcação dos nódulos linfáticos provenientes de biópsia para documentar a sua remoção, utilizando duplo traçador e removendo mais do que dois linfonodos sentinelas (figura 6).

A Linfadenectomia axilar ou BLS em pacientes com axilas positivas que após quimioterapia neoadjuvante negativaram foi considerada categoria 2b (baseado em provas de nível inferior, há discordância no *NCCN* que a intervenção seja apropriada)²⁷.

Figura 6. Terapia neoadjuvante sistêmica: avaliação da mama e axila.

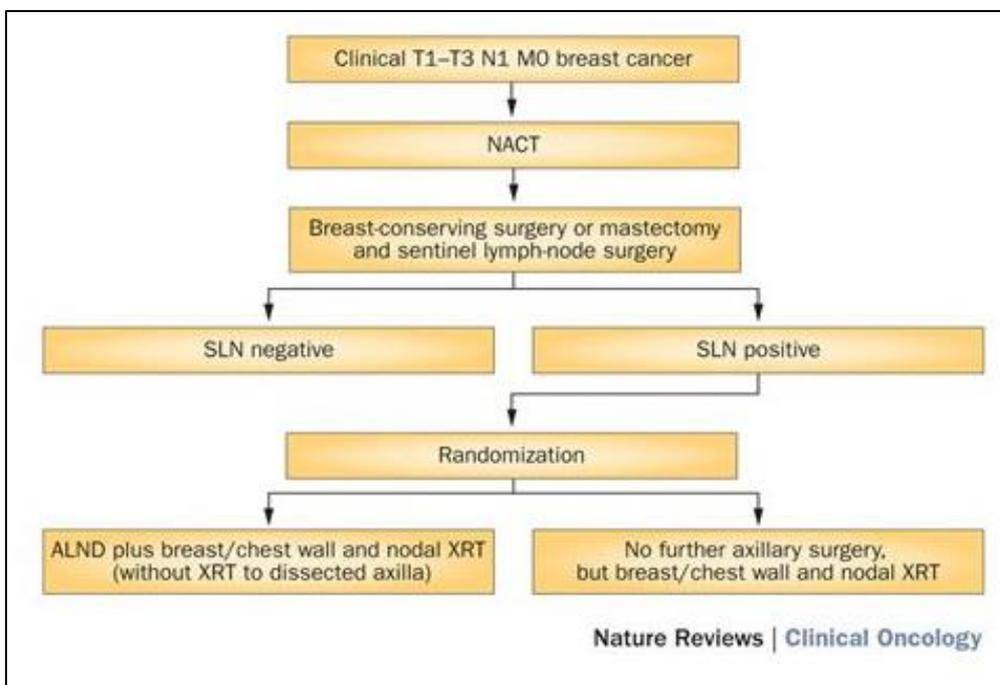


Fonte: NCCN, 2016.

Há estudos em andamento agora para entender se podemos eliminar a linfadenectomia axilar e se precisamos substituí-la pela terapia de radiação em pacientes com axila positiva ao diagnóstico que se submeteram à quimioterapia neoadjuvante⁵⁷.

The Alliance for Clinical Trials in Oncology A11202 trial é um ensaio clínico randomizado com quase 3000 pacientes com estágio 2-3 de câncer de mama que receberam quimioterapia neoadjuvante e permaneceram com axila positiva⁵⁸. O estudo está testando se a realização de linfadenectomia axilar ou não associado à radioterapia melhora a taxa de recorrência do câncer de mama em comparação com a biópsia do linfonodo sentinela e radioterapia em pacientes com linfonodo sentinela positivo após a quimioterapia neoadjuvante (figura 7).

Figura 7. Alliance for Clinical Trials in Oncology A11202 trial schema.



Fonte: ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY, 2016.

O *NSABP B51 / RTOG 1304* é o segundo estudo em curso em fase III, randomizado, com mais de 1600 mulheres com câncer de mama (T1-T3, N1,M0) que estão avaliando o papel da radioterapia em pacientes com gânglios axilares positivos documentados e que se converteram a axila negativa após quimioterapia neoadjuvante⁵⁹.

Especificamente, o estudo foi concebido para determinar se as pacientes que se submetem a cirurgia conservadora podem ser tratadas apenas com radioterapia de mama adjuvante ou se faz necessária radioterapia axilar adicional, e se a radioterapia da parede torácica e axilar melhora os resultados pós-mastectomia (versus não radioterapia).

A questão agora é saber se podemos reduzir a extensão da cirurgia feita até então e se há necessidade de terapia de radiação, porque ambas as intervenções têm morbidades em longo prazo. À medida que as taxas de cura para as mulheres com câncer de mama em estágio inicial estão melhorando, não há nenhuma razão para

que estas pacientes tenham que conviver em longo prazo com efeitos colaterais negativos desses tratamentos e intervenções, se eles não são necessários⁵⁷.

5 CONCLUSÃO

O status dos gânglios linfáticos axilares é um dos fatores prognósticos mais importantes em mulheres com câncer de mama em estágio inicial.

A avaliação da axila é necessária para as decisões de tratamento em pacientes com câncer de mama invasivo e a linfadenectomia axilar continua a ser a abordagem padrão para as mulheres que possuem axilas positivas clinicamente, quando há três ou mais linfonodos sentinela positivos, nos casos de linfonodo sentinela positivo após quimioterapia neoadjuvante e quando é indicada a mastectomia.

A biópsia do linfonodo sentinela está associada a menor morbidade e melhor qualidade de vida e substituiu a linfadenectomia axilar em pacientes com tumores iniciais, axilas clinicamente negativas e nos casos de linfonodo sentinela negativo. Na presença de metástase em 1 a 3 linfonodos axilares, também pode se omitir a linfadenectomia axilar se a cirurgia conservadora e a radioterapia total da mama são programadas.

Recentemente, achados de estudos clínicos *ACOSOG Z0011*, *IBCSG 23-016* e *EORTC 10981-22023 AMAROS* mostraram que pacientes com doença limitada ao linfonodo sentinela e que serão tratadas em cirurgias conservadoras, a irradiação completa da mama e axila como tratamento adjuvante sistêmico pode poupar a dissecação dos linfonodos axilares sem comprometer o controle local e sobrevida global.

Permanece, assim, a tendência ao tratamento local mais conservador e a indicação mais ampla do tratamento sistêmico e das terapias-alvo, baseados na biologia molecular do tumor.

No contexto da neoadjuvância, estudos relatam resposta patológica completa em 20 a 40% das pacientes inicialmente com axilas positivas, esse subgrupo de pacientes seriam beneficiadas pela biópsia do linfonodo sentinela para identificar as axilas verdadeiramente negativas e poupá-las da linfadenectomia axilar.

A maioria dos estudos concorda que a biópsia do linfonodo sentinela é favorecida após a quimioterapia em pacientes com axilas negativas inicialmente.

As altas taxas de falso-negativo do linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com axilas positivas inicialmente que regrediram a axilas negativas têm sido um fator limitante para a biópsia do linfonodo sentinela neste momento. A abordagem ideal do linfonodo sentinela nestes casos seria através da combinação do azul patente com radiofármaco, a marcação prévia do linfonodo sentinela com clip e a ressecção de mais de dois linfonodos sentinelas no intuito de diminuir a taxa de falso negativo.

Apesar da ausência de ensaios clínicos randomizados, parece provável que a biópsia do linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante possa ser uma rotina com base em análises retrospectivas de instituições individuais e estudos multicêntricos.

É possível que a radioterapia na parede torácica e/ou linfonodos regionais possa ser útil em pacientes N1 que se tornam N0 após tratamento neoadjuvante, como vem sendo avaliada pelos trials.

Em suma, os estudos apresentados demonstram grandes avanços no tratamento do câncer de mama, principalmente no que se refere à abordagem axilar após quimioterapia neoadjuvante, com tendência a buscar cada vez mais que as intervenções a serem realizadas sejam o menos invasivas possíveis, com o objetivo de trazer benefícios aos pacientes, implicado em melhora da qualidade de vida e diminuição da morbidade cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1 Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/> Acesso em 01/03/2016.

2 KUEHN, T. et al. **Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study.** *The Lancet Oncology*. V. 14, n. 7, p. 609-618, 2013.

3 HARLOW, S.P. e WEAVER, D.L. **Diagnosis, staging and the role of sentinel lymph node biopsy in the nodal evaluation of breast cancer.** *Up to Date*, 2016.

4 GIULIANO, A.E. et al. **Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial.** *Annals of Surgery*. V. 252, p. 426–32, 2010.

5 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.** *The Journal of the American Medical Association*. V. 305, n. 6, p. 569-575, 2011.

6 GALIMBERTI, V. et al. **Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.** *The Lancet Oncology*. V. 14, p. 297–305, 2013.

7 DONKEY, 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. *The Lancet Oncology*. V. 15, n. 12, p. 1303-10, 2014.

8 RAO, R. et al. **Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review.** *The Journal of the American Medical Association*. V. 310, n. 13, p. 1385-1394, 2013.

9 LYMAN, G.H. **Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology*. V. 33, n. 3, p.232-234, 2015.

10 VAN NIJNATTEN, T.J. et al. **The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis.** *European Journal of Surgical Oncology*. V.41, n.10, p.1278-87, 2015.

11 LYMAN, G.H. et al. **American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology*. V. 23, p.7703-7720, 2005.

12 MAMOUNAS, E.P. et al. **Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.** *Journal of Clinical Oncology*. V. 23, p. 2694-2702, 2005.

13 PESSOA, E.C. et al. **Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados.** 2007.

14 COSTA, M.A.D.L. e CHAGAS, S.R.P. **Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura.** *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2013. 54

15 PAULINELLI, R.R. **É seguro pesquisar o linfonodo sentinela após a quimioterapia neoadjuvante?** *Jornal da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional Goiás.* 2012.

16 PIATTO, J.R.M. et al. **Acurácia do Linfonodo Sentinela em Pacientes com Câncer Inicial da Mama Tratadas com Quimioterapia Neoadjuvante.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2002.

17 XING, Y. et al. **Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer.** *British Journal of Surgery.* V. 93, p. 539–46, 2006.

18 BROWN, A.S. et al. **Histologic changes associated with false-negative sentinela lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast câncer before treatment.** *Cancer.* V.116, n.12, p.2878-83, 2010.

19 BEVILACQUA, J.L. **Linfedema após o câncer de mama – Da epidemiologia ao tratamento.** *Revista Brasileira de Mastologia.* V.18, n.4, p.171-178, 2009.

20 BERGMANN, A.; MATTOS, I.E. e KOIFMAN, R.J. **Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama.** *Revista Brasileira de Cancerologia.* V.50, N.4, P.311-320, 2004.

21 HUBIE, Danila P. et al. **Linfonodo sentinela positivo e disseção axilar: são os nomogramas úteis na decisão?** *Revista Brasileira de Mastologia*. V.21, n.3, p. 111-117, 2011.

22 **The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival -a Bayesian meta-analysis.** *Annals Surgery Oncology*. V. 6, n. 1, p.109-16, 1999.

23 CANCER RESEARCH CAMPAIGN WORKING PARTY. **Cancer research campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer: a detailed update at the tenth year.** *The Lancet*. V. 2, p. 55-60, 1980.

24 FISHER, B. et al. **Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.** *New England Journal of Medicine*. V. 347, p. 567–75, 2002.

25 LUCCI, A. 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 Clinical of Oncology*. V. 25, n. 24, p. 3657-63, 2007.

26 SANVIDO, V.M. et al. **O esvaziamento axilar ainda é necessário?** Impacto do ACOSOG Z0011 Trial e conduta adotada na Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo. *Revista Brasileira de Mastologia*. V. 21, n. 2, p. 53-56, 2011.

27 NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical practice guidelines oncology**. Disponível em:

www.nccn/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Acesso em: 15 de março de 2016.

28 FERREIRA, B.P.S. et al . **Morbidade entre a pós-biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação axilar no câncer de mama**. *Revista Associação Médica Brasileira*. V. 54, n. 6, p. 517-521, 2008.

29 MABRY, H. e GIULIANO, A.E. **Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future**. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2007.

30 ABE, H. et al. **Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients**. *Radiology*, 2009.

31 URBAN, C.A. et al. **Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama**. *Revista do colégio brasileiro de cirurgias*, 2001.

32 KRAG, D.N. 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.

33 KRAG, D.N. et al. **NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial**. *Annals of Surgery Oncology*, 2004.

34 ASCO. **Primary outcome 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.** *Journal Clinical of Oncology* 2010.

35 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.** *The Lancet Oncology*. V. 11, p. 927, 2010.

36 IX REUNIÃO NACIONAL DE CONSENSO EM MASTOLOGIA. Disponível em www.sbmastologia.com.br. 2007.

37 HUNT, K. et al. **Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients.** *Annals of Surgery*. V.250, n.4, p.558-66, october, 2009.

38 **Visão do Radioterapeuta no Linfonodo Sentinela pós Quimioterapia Neoadjuvante.** *Jornal da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional Goiás*, 2012.

39 SABEL, M.S. et al. **Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy.** *The American Journal of Surgery*. V. 186, n. 2, p. 102-5, 2013.

40 RIJK, M.C. et al. **Sentinel Node Biopsy Before Neoadjuvant Chemotherapy Spares Breast Cancer Patients Axillary Lymph Node Dissection.** *Annals of Surgical Oncology*. V.13, n.4, p. 475-79, 2006.

41 VERONESI, U. et al. **Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer:** results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute Journal Clinical of Oncology*. V.91, p.368-73, 1999.

42 COX, C.E. et al. **Sentinel Node Biopsy Before Neoadjuvant Chemotherapy for Determining Axillary Status and Treatment Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer.** *Annals of Surgical Oncology*. V.13, n.4, p.483-90, 2006.

43 MENARD, J.P. et al. **Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy.***European Journal of Surgical Oncology. European Journal of Surgical Oncology*. V. 35, n. 9, p.916-920, 2009.

44 RODRIGUEZ, J.M. **Biópsia de Linfonodo Sentinela após Quimioterapia Neoadjuvante.** *Jornal da Sociedade Brasileira de Mastologia*. Goiás, 2012.

45 Filho, I.C. **Maior dilema da mastologia moderna. II Simpósio Internacional de câncer de mama para oncologista clínico.** Disponível em: www.rvmaiseventos.com.br. Acesso em: 20 de março de 2016.

46 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*. V.45, p. 3124–3130, 2009.

47 KELLY, A.M. et al. **Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant Chemotherapy:** systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* . V.16, p. 551–63, 2009.

48 FONTANA, S.K.R. e GALIMBERTI, V. **Preservação da axila positiva que se tornou negativa após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama:** primeiras evidências de prognóstico. *Revista Brasileira de Mastologia*. V.26, n. 1, p.1-3, 2016.

49 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. *The Journal of the American Medical Association*. V.310, n.14, p.1455-61, 2013.

50 VERONESI, U. et al. **Sentinel lymph node biopsy in breast cancer:** ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of Surgery*. V. 251, n. 4, p. 595-600, 2010.

51 GALIMBERTI, V. et al. **Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer:** five-year follow-up of patients with clinically nodenegative or node-positive disease before treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015.

52 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.** *Cancer*. V.116, p.2884-9, 2010.

53 NEWMAN, E.A. et al. **Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation.** *Annals of Surgery Oncology*. V.14, n.10, p.2946-52, 2007.

54 ALVARADO. R. et al. **The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer.** *Annals of Surgery Oncology*. V.19, n. 10, p. 3177-84, 2012.

55 REBOLLO-AGUIRRE, A.C. et al. **Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and positive axillary nodes at initial diagnosis.** *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. V. 32, n. 4, p. 240–245, 2013.

56 COATES, A.S. et al. **Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.** *Annals of Oncology*. N. 8, p.1533-46, 2015.

57 HUNT, K.K. **Evolving Role of Lymph Node Biopsies After Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer.** Disponível em <http://www.curetoday.com/articles>
Acessado em 21/07/16.

58 ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY.
Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. 2016.

59 NSABP FOUNDATION
INC. **Standard or Comprehensive Radiation Therapy in Treating Patients With E**

arly-Stage Breast

Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Surgery (NCT01872975).

2016.