

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de Residência Médica em Mastologia**

**FILIPE BACELLAR DE FARIA**

**Abordagem Axilar nos Carcinomas Invasores da Mama Tratados Conservado-  
ramente**

**Rio de Janeiro**

**2016**

**FILIFE BACELLAR DE FARIA**

**Abordagem Axilar nos Carcinomas Invasores da Mama Tratados Conservado-  
ramente**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da residência médica em mastologia

Orientador (a): Prof(a). Dr. Eduardo Camargo Millen

Rio de Janeiro

2016

**FILIPPE BACELLAR DE FARIA**

**Abordagem Axilar nos Carcinomas Invasores da Mama Tratados Conservado-  
ramente**

Avaliado e Aprovado por:

Prof.Dr. Eduardo Camargo Millen

Ass. \_\_\_\_\_

Dr. Daniel César de Araujo Santos

Ass. \_\_\_\_\_

Dr. Marcelo Morais Barbosa

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, 14/12/2016.

## RESUMO

FARIA, Filipe Bacellar. **Abordagem Axilar nos Carcinomas Invasores da Mama Tratados Conservadoramente.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

O objetivo deste estudo foi avaliar a adoção do protocolo ACOSOG Z 11 proposto no maior centro de câncer do Brasil e qual o seu primeiro impacto para os pacientes e cirurgiões.

Em julho de 2014, a equipe de Mastologia decidiu adotar o protocolo Z11. Foram incluídos os pacientes que tinham critérios para inclusão no protocolo. Após a aprovação do Comitê de Ética, foi construída uma base de dados retrospectiva para avaliar os resultados preliminares deste novo protocolo. Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos propostos no ensaio clínico ACOSOG Z 11.

Após um ano e meio, 200 pacientes apresentavam critérios clínicos e patológicos para inclusão no protocolo Z 11. (T1-2, N0, sem terapia neoadjuvante, e apenas os candidatos à Cirurgia de Conservação da Mama, seguidos de Radioterapia).

A idade média foi de 61 anos (30-90 anos de idade), o tamanho médio do tumor foi de 16 mm (1-37 mm). Todos os pacientes receberam a biópsia do nódulo Sentinela, e dois grupos não planejados foram formados, de acordo com a preferência dos cirurgiões que conduziram os casos.

No grupo A, N = 70 pacientes, os cirurgiões utilizaram a congelação intraoperatória para avaliar o Status do linfonodo sentinela (LS).

No Grupo B, N=130, não foi utilizado a congelação intraoperatória.

Não houve diferença entre idade, tamanho, tipo de tumor, número de linfonodos sentinelas identificados, ER, HER-2. A única diferença registrada entre eles, foi positividade para PR (0,002) e porcentagem de Dissecção Axilar. (P = 0,003)

O uso rotineiro da congelação intraoperatória correlaciona-se com maior chance de dissecação axilar desnecessária. A adoção do protocolo Z11 deve reduzir drasticamente nossas complicações relacionadas ao linfedema, dor e mobilidade.

Palavras-chave: CÂNCER DE MAMA, LINFONODO SENTINELA, LINFADENECTOMIA AXILAR, CIRURGIA CONSERVADORA.

## ABSTRACT

FARIA, Filipe Bacellar. **Abordagem Axilar nos Carcinomas Invasores da Mama Tratados Conservadoramente.** Monografia – INCA, Rio de Janeiro, 2016.

The aim of our study was evaluate the adoption of proposed ACOSG Z 11 protocol in the Major Cancer Center In Brazil, and what's its first impact for the patients and surgeons.

In July 2014, the breast surgeons staffs decided adopt the Z11 protocol. The patients who had criteria for inclusion in Z11 were included. After approval of Ethic Committee, a retrospective databse were constructed to evaluate the preliminar results o fone year of this new protocol. The criteria for inclusion and exclusion were the same of proposed in ACOSOG Z 11 trial.

After one Year and a half, 200 patients had clinical and pathological criteria for inclusion in Z 11 protocol. (T1-2, N0, Neo neoadjuvant Chemotherapy, and only those candidates to Breast Conserving Surgery, followed by Radiotherapy).

The median age was 61 years old (30-90 year old), median tumor size was 16 mm (1-37 mm). All patients recevied Sentinel Node Biopsy, and two no planned groups were formed, according with the surgeons preference who conducted the cases.

In group A, N =70 patients, the surgeons used frozen section routinely to evaluate Lymph Node Status (LN).

In Gropup B, N -130, no frozen section were performed.

No difference between age, size, type of tumour, number of sentinela nodes identified, ER, HEr-2 were registred between groups. The only registred difference between them, were positivity for PR (0.002) and percentage of Axillary Dissection. ( p =0,003)

The rouine use of Sentinel Node Frozen Section correlates with greater chance of unnecessary axillary dissection.

In all patients who frozen section were used to decide about axillary clearance, this procedure resulted in a negative axillary dissection.

The adoption of Z11 protocol should reduce drastically our complications related to lymphedema, pain and other complications.

These patients are being surveilled for Disease free Survival, Overall Survival and main major complications.

Keywords: BREAST CANCER, SENTINEL NODE BIOPSY, AXILLARY NODE DISSECTION, BREAST CONSERVING SUGERY.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1. Critérios de inclusão	5
Figura 2. Desenho do estudo	6



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Dados clínicos, histopatológicos e terapêuticos dos grupos

8

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACOSOG Z 11 – The american college of surgeons oncology group z 011

BLS – biópsia de linfonodo sentinela

DIPAT – divisão de patologia

ER – receptor de esrogênio

HER-2 – human epidermal growth factor receptor type 2

INCA – Instituto Nacional de Câncer

LS – linfonodo sentinela

N0 – estadiamento axilar sem linfonodos suspeitos

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

PR – receptor de progesterona

T1 – tumor de até 2cm

T2 – tumors entre 2 e 5cm

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	4
3	RESULTADOS.....	6
4	DISCUSSÃO.....	9
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
	REFERÊNCIAS.....	12

# 1 INTRODUÇÃO

Avanços significativos no manejo clínico e cirúrgico dos pacientes portadores de câncer de mama foram conquistados nas últimas décadas. As terapias sistêmicas e locais, o desenvolvimento da cirurgia conservadora da mama e da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) permitiu associação de melhores resultados oncológicos e menor morbidade (1).

Historicamente, o tratamento cirúrgico da mama e da axila foi baseado no paradigma da máxima radicalidade que incluía ressecção de toda a mama e conteúdo axilar (2,3). Somente na década de 80, estudos prospectivos randomizados foram capazes de mudar tal paradigma (3,4). Eles demonstraram que o tratamento conservador da mama possuía o mesmo desfecho oncológico que o tratamento radical (5). Ainda assim, a abordagem conservadora para o câncer de mama não foi amplamente aceita por grande parte dos cirurgiões (1,2).

Somente na década de 90, com o aprimoramento da BLS no câncer de mama, novas perspectivas na abordagem conservadora da axila puderam ser vislumbradas [6]. Em 1994, Giuliano e colaboradores demonstraram que a BLS era capaz de prever com acurácia o estadiamento axilar (7). Nessa mesma década, Veronesi comparou a linfadenectomia axilar com a BLS, demonstrando eficácia semelhante e menor morbidade com o emprego desta técnica (8,9). Desde então, inúmeros estudos têm corroborado a segurança da BLS e essa prática se tornou difundida, evitando linfadenectomias axilares desnecessárias e, conseqüentemente, diminuindo a morbidade cirúrgica (2).

A técnica da BLS é hoje amplamente aceita e encontra-se consagrada no tratamento do câncer de mama [1]. Porém, não raramente, esvaziamentos axilares

mostram que apenas o linfonodo sentinela (LS) é positivo e que o restante dos linfonodos extraídos não se encontram acometidos, resultando em tratamentos mórbidos desnecessários [8]. Neste intuito, alguns estudos foram conduzidos na última década para elucidar a possibilidade da omissão da linfadenectomia axilar em um grupo seletivo de pacientes.

Em 2009, Bilimoria e colaboradores realizaram uma ampla pesquisa com 97.314 pacientes demonstrando não haver diferença na sobrevida livre de doença, recorrência axilar ou sobrevida global entre as pacientes que receberam ou não o esvaziamento axilar. Em 2011, os resultados de um estudo prospectivo randomizado fase 3 (IBCSG 23-01) analisando pacientes com micrometástases no LS submetidas ou não à linfadenectomia axilar comprovou que a sobrevida global e a sobrevida livre de doença para ambos os grupos foram semelhantes, mostrando a viabilidade da omissão da linfadenectomia axilar em casos de micrometástases.

Giuliano e colaboradores, recentemente publicaram um grande estudo prospectivo multicêntrico randomizado (ACOSOG Z0011) com mulheres portadoras de tumores com até 5cm de diâmetro, axila clinicamente negativa, submetidas a tratamento conservador mais radioterapia adjuvante e com no máximo dois linfonodos sentinelas metastáticos. As pacientes inelegíveis foram aquelas com 3 ou mais linfonodos positivos, linfadenopatias avançadas e/ou que receberam terapia neoadjuvante. Foram incluídas neste estudo 891 pacientes, desses 445 receberam BLS mais linfadenectomia axilar e 446 receberam apenas BLS. Após 6,3 anos de seguimento, a incidência de recorrência axilar nos dois grupos foi menor que 1%, sem diferença estatística entre eles. Não houve diferença na sobrevida global entre os grupos. O estudo concluiu ainda que o grupo que recebeu esvaziamento axilar teve maior morbidade cirúrgica (70%) do que o grupo que recebeu apenas BLS (25%).

O serviço de Mastologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA) opta pela adoção de condutas baseadas no NCCN (National Comprehensive Cancer Network), que recomenda desde 2013 a adoção dos critérios do ACOSOG Z0011 no manejo da axila positiva em pacientes submetidos à cirurgia conservadora da mama.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da adoção do protocolo ACOSOG Z 0011 proposto no maior centro de câncer do Brasil.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Consiste em um estudo retrospectivo, seccional, das pacientes portadoras de carcinoma invasor da mama submetidos à cirurgia conservadora e BLS no INCA no período de julho de 2014 à dezembro de 2015.

As informações clínicas foram obtidas através dos prontuários médicos arquivados no setor de arquivo médico do Hospital do Câncer III, além de dados obtidos pelo prontuário eletrônico e dados da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA.

Foram incluídas neste estudo as pacientes com carcinoma invasor da mama de até 5 cm (T1-T2) com axila clinicamente negativa, submetidas à cirurgia conservadora da mama, com planejamento de radioterapia adjuvante e com até dois LS metastáticos.

Foram excluídos do estudo as pacientes que receberam terapia neoadjuvante além dos pacientes com comprometimento axilar comprovado por citologia prévia.

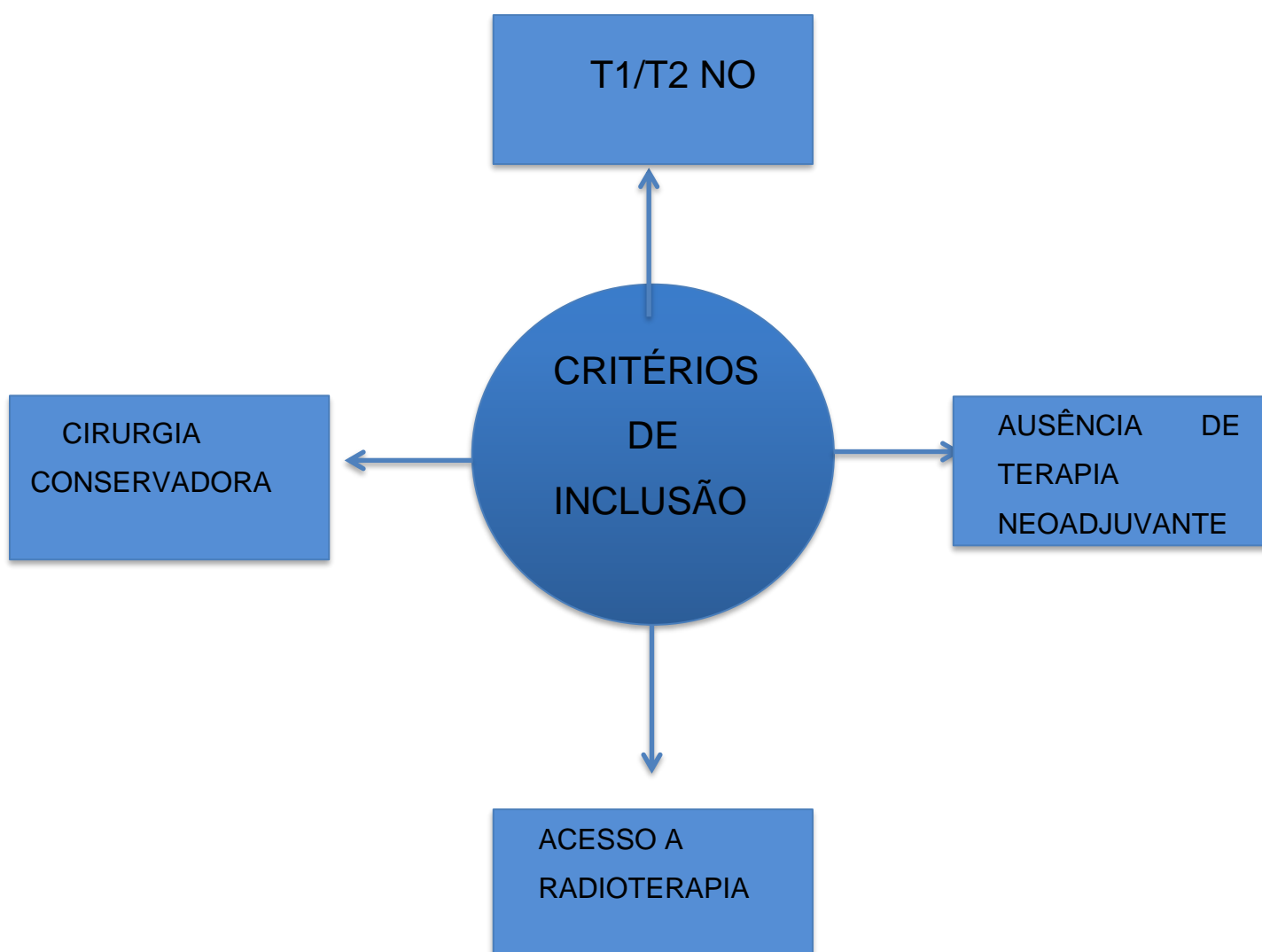
Os dados dos tumores obtidos dos laudos anatomopatológicos foram: localização do tumor, tamanho do tumor (> eixo), uni ou multicentricidade, margens cirúrgicas (livres, comprometidas e distancia em milímetros); e as seguintes características histológicas e imunohistoquímicas: Grau Histológico, Invasão Linfovascular, Invasão perineural, Receptores hormonais; (RE/RP), Índice Ki-67, Her-2.

Os dados obtidos foram armazenados em fichas de coleta de dados e, posteriormente na planilha eletrônica do Microsoft Excel 2013.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico R versão 2.7.2. A relação entre as variáveis classificatórias será avaliada com o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas que seguirem distribuição

normal foram avaliadas por meio do Teste T de student para amostras independentes. E as que não seguiram distribuição normal foram comparadas por meio do Teste de Mann-Whitney U ou o Teste de Kruskal-Wallis H. As correlações paramétricas foram testadas por meio do coeficiente de correlação de Pearson e as não paramétricas pelo coeficiente de Spearman.

Na análise multivariável inicial, todas as variáveis foram incluídas no modelo, sendo retiradas e recolocadas posteriormente, uma de cada vez, segundo o nível de significância estatístico de 0,05, estabelecido para os coeficientes, conforme resultado do teste de Wald e do teste da razão da verossimilhança entre os modelos ajustados. Além disso, foram testadas todas as possíveis interações entre variáveis. Para todos os testes estatísticos foi adotado o nível de significância de 5%.

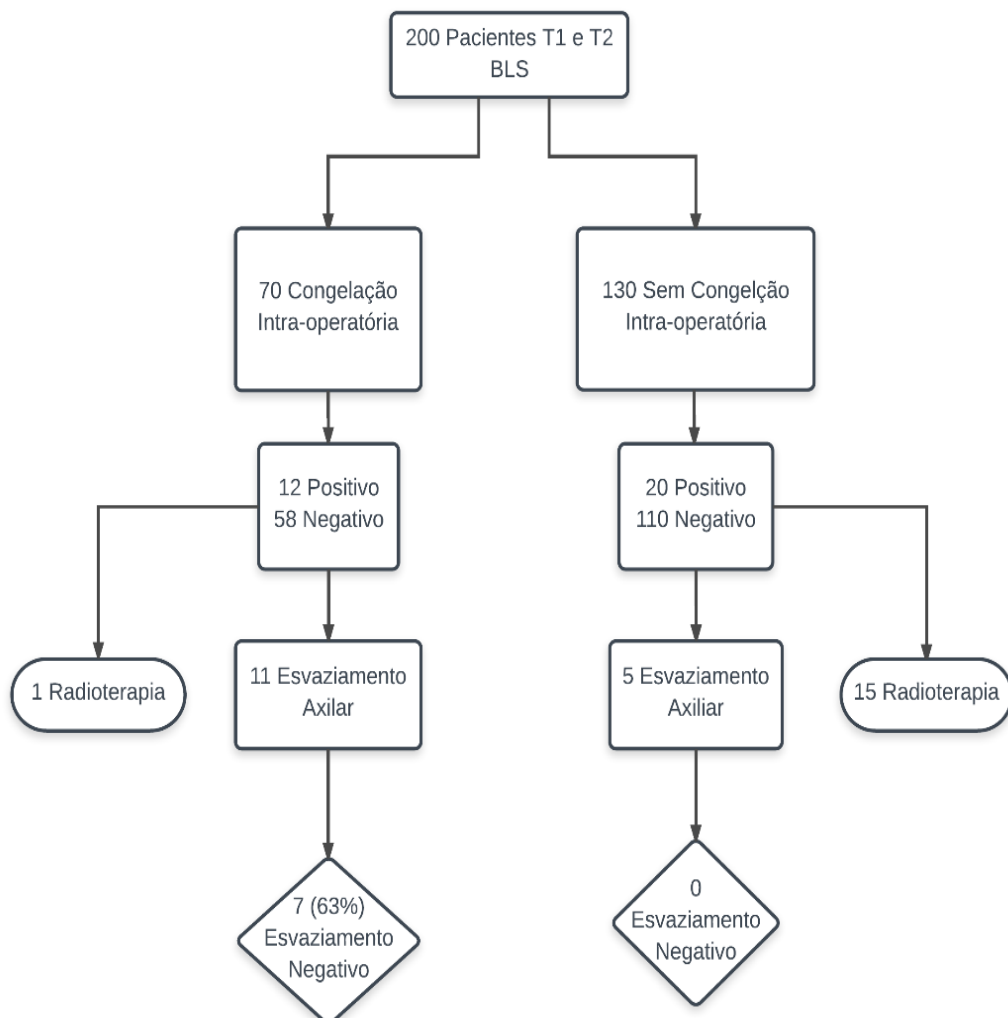


**Figura 1:** Critérios de inclusão



### 3 RESULTADOS

Duzentos pacientes do sexo feminino preencheram os critérios e foram incluídos na análise. A idade média foi de 61 (31-90) anos, tamanho médio do tumor 16 (1-37) mm. Todas as 200 pacientes foram submetidas a BLS e foram divididas em dois grupos de acordo com a preferência do cirurgião no momento da cirurgia. Um grupo com congelação intra-operatória (70 pacientes) e outro grupo sem congelação intra-operatória (130 pacientes).



**Figura 2:** Desenho do estudo

Os dois grupos não tiveram diferença estatisticamente significativa entre idade média, tamanho tumoral médio, número de linfonodos sentinelas ressecados, receptor de estrogênio, HER-2 e índice Ki-67 ( $p>0,05$ ). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à taxa de esvaziamento axilar ( $p=0.003$ ) e positividade para receptor de progesterona ( $p=0.022$ ). Das 70 pacientes com congelação intra-operatória do linfonodo sentinela, 12 (17,1%) foram positivas para metástase linfonodal (3 com doença macroscópica) e 58 negativas. Das 12 pacientes com linfonodo positivo, 11 tiveram esvaziamento axilar no mesmo tempo operatório. Uma paciente foi poupada do esvaziamento por ter apenas 1 linfonodo acometido por metástase microscópica dos 3 linfonodos congelados. Esta paciente foi tratada com radioterapia adjuvante. Das 11 pacientes submetidas a esvaziamento axilar, somente 4 pacientes (37%) tinham outros linfonodos acometidos e 7 pacientes (63%) tiveram esvaziamento axilar negativo. Das 130 pacientes que não foram submetidas a congelação, apenas 20 (15%) pacientes tiveram linfonodos positivos na parafina e 110 (75%) pacientes tiveram linfonodos negativos. Das 20 pacientes com linfonodo positivo, apenas 5 (20%) pacientes foram submetidas a esvaziamento axilar, pois possuíam 3 ou mais linfonodos positivos, doença macroscópica ou doença extracapsular. Dessas 5 pacientes, todas tiveram linfonodos positivos no esvaziamento.

Tabela 1. Comparação pacientes com câncer de mama T1-T2 com congelação do BLS

	CONGELAÇÃO		<i>P</i>
	SIM	NÃO	
Nº PACIENTES	70	130	
IDADE MÉDIA	59	63	0,548
TAMANHO TUMOR (mm)	18	15	0,324
RECEPTOR ESTROGÊNIO	62	122	0,190
RECEPTOR PROGESTERONA	54 (77%)	116 (89%)	<b>0,022</b>
RECEPTOR HER2	10 (15%)	9 (7%)	0,090
Ki-67	33 (47%)	54 (41%)	0,654
TRIPLO NEGATIVO	5 (7%)	5 (4%)	0,308
LFN POSITIVOS NA CONGELAÇÃO	12 (17%)	0	
LFN POSITIVOS NA PARAFINA	12 (17%)	20 (15%)	
ESVAZIAMENTO AXILAR	11	5 (20%)	<b>0,003</b>
ESVAZIAMENTO AXILAR NEGATIVO	7 (63%)	0	
RADIOTERAPIA	57	92	0,228
HORMONIOTERAPIA	60	115	0,197

## 4 DISCUSSÃO

O câncer de mama é encarado atualmente como um problema de saúde pública, especialmente no estado do Rio de Janeiro, onde a taxa bruta de incidência é a mais elevada do Brasil (INCA,2016). A estimativa do INCA para 2016 é de 57960 novos casos de câncer de mama, dos quais 8020 apenas no estado do Rio de Janeiro.

Apesar de todo avanço em termos educativos, diagnósticos e terapêuticos, ainda se observa elevada taxa de diagnóstico tardio do câncer de mama, o que resulta em tratamentos mais complexos e radicais.

Nas últimas décadas, diversos estudos surgiram com a finalidade de oferecer tratamento oncológico adequado com o mínimo de dano possível. Em 2011, o ACOZOG Z0011, em seguimento de 6,3 anos, demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa em recidiva locorregional (4,1 % x 2,8%) e sobrevida global entre os dois grupos analisados (Linfadenectomia x BLS). O estudo concluiu, então, que a remoção adicional de linfonodos não se traduziu em diminuição de recorrência locorregional, demonstrando que a biópsia do linfonodo sentinela promove resultados oncológicos semelhantes ao esvaziamento axilar, causando menor morbidade.

Em 2013, após um follow-up de 5 anos, o IBCSG 23-01 demonstrou que pacientes com tumores mamários iniciais, na presença de acometimento linfonodal por micrometástases, apresentaram sobrevida global e a sobrevida livre de doença semelhantes para ambos os grupos, mostrando a viabilidade da omissão da linfadenectomia axilar em casos de micrometástases.

Assim, em julho de 2014, o Serviço de Mastologia adotou condutas baseadas no NCCN (National Comprehensive Cancer Network), que recomenda desde 2013 a prática dos critérios do ACOSOG Z0011 no manejo da axila positiva em pacientes submetidos à cirurgia conservadora da mama.

Os resultados iniciais mostram que as pacientes submetidas a congelação intra-operatória tiveram maiores taxas de esvaziamento axilar quando comparadas ao grupo não submetido a congelação intra-operatória (15% vs 3,8%). Além disso, houve taxa elevada de esvaziamento axilar negativo nas pacientes que tiveram congelação intra-operatória do linfonodo sentinela (63% vs 0%). Assim, A adoção do protocolo Z11 demonstrou que o estudo mais minucioso dos linfonodos possibilitou uma redução do número de esvaziamentos axilares desnecessários, diminuindo, conseqüentemente, taxas de complicações cirúrgicas e morbidade, como linfedema, dor, alterações sensitivas e mobilidade.

Resultados a longo prazo do atual estudo são necessários para estabelecer o impacto da adoção do tratamento conservador da axila nesse perfil de pacientes em relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A mudança na abordagem axilar das pacientes com câncer de mama tratadas com cirurgia conservadora teve impacto positivo em reduzir as taxas de esvaziamento axilar negativo e suas sequelas nesse grupo selecionado de pacientes.

## REFERÊNCIAS

J.M. Kurtz, K. Kinkel. Breast conservation in the 21st century *European Journal of Cancer* 36 (2000) 1919-1924.

Stefano Zurrada S MD and Umberto Veronesi U. MD Milestones in Breast Cancer Treatment. *The Breast Journal* Volume 21 Number 1, 2015 3–12

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227–1332.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233–1241.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41.

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335–9.

Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394–401.

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.

Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251:595–600.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2946–2953.

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297–305.

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–75.

Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jul;11(7):753-60; quiz 761.







