



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Mastologia

VIVIANE RENATA PHILIPSEN

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS TUMORES DE MAMA LOCALMENTE
AVANÇADOS DE ESTADIAMENTO INICIAL T4N0 NO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA**

Rio de Janeiro

2020

VIVIANE RENATA PHILIPSEN

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DOS TUMORES DE MAMA LOCALMENTE
AVANÇADOS DE ESTADIAMENTO INICIAL T4N0 NO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão do
Programa de Residência Médica em
Mastologia

Orientador: Rodrigo Motta de Carvalho

Revisão: Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Philipsen, Viviane Renata.

Avaliação do perfil dos tumores de mama localmente avançados de estadiamento inicial T4N0 no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva / Viviane Renata Philipsen. - Rio de Janeiro, 2020.
27f.

Trabalho de Conclusão de Curso do Programa de Residência Médica em Mastologia – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientador: Rodrigo Motta de Carvalho / Juliana Pegas Cavalcanti.

1. Neoplasias da Mama. 2. Transição Epitelial-Mesenquimal. 3. Fatores de Transcrição. 4. NF-kappa B. 5. Proteína 1 Relacionada a Twist. I. de Carvalho, Rodrigo Motta (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD

VIVIANE RENATA PHILIPSEN

**Avaliação do perfil dos tumores de mama localmente avançados de
estadiamento inicial T4N0 no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes
da Silva**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do
Programa de Residência Médica em Mastologia

Aprovado em: 17 de junho de 2020.

Banca examinadora:

Rodrigo Motta de Carvalho

Nome do Orientador

Patrícia Campos Jucá

Nome do Avaliador

Marcelo Moraes Barbosa

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2020

*Dedico este trabalho a Deus e a minha mãe, Ledi Catharina Griebeler,
que muito me incentivou, sempre me apoiou e cuja participação foi
essencial para a elaboração do presente trabalho.*

RESUMO

PHILIPSEN, Viviane Renata. **Avaliação do perfil dos tumores de mama localmente avançados de estadiamento inicial T4N0 no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Monografia. (Residência Médica em Mastologia) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

Introdução: O câncer de mama localmente avançado é uma forma de apresentação ainda bastante frequente em países em desenvolvimento, correspondendo a um grupo heterogêneo de tumores com comportamento biológico variado. As pacientes são tratadas com abordagem multidisciplinar, incluindo tratamento sistêmico, cirurgia radical e radioterapia. **Objetivo:** Avaliar se há características presentes em tumores de estadiamento clínico T4N0 que poderiam dar respaldo à realização de biópsia de linfonodo sentinela. **Método:** Estudo retrospectivo incluindo 50 pacientes com carcinoma invasivo de mama localmente avançado matriculadas no Instituto Nacional de Câncer no período entre fevereiro de 2008 a agosto de 2010. Todas as pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico com mastectomia radical modificada e todas as pacientes foram submetidas à radioterapia adjuvante. Utilizadas variáveis como tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos, subtipo molecular e ocorrência de linfedema. **Resultados:** A média de idade foi 59,42 anos. O tamanho médio do tumor pré-tratamento foi 5,83 cm e pós-tratamento foi 3,2 cm. Terapia neoadjuvante sistêmica foi administrada a 40 pacientes. Trinta e seis casos tinham receptor de estrogênio positivo, 19 pacientes eram receptor de progesterona positivo, 10 pacientes apresentavam HER2 positivo, 5 casos de tumores receptor hormonal negativo e HER2 positivo, 9 pacientes tumores triplo negativos e cinco pacientes com tumores do tipo luminal híbrido. Vinte e três pacientes não apresentaram linfonodos positivos na peça cirúrgica; 18 pacientes apresentaram 1 a 3 linfonodos positivos, 6 pacientes apresentaram de 4 a 9 linfonodos comprometidos e 3 pacientes com 10 ou mais linfonodos comprometidos. Apresentaram linfedema 34% das pacientes, sendo que 41,1% não apresentaram doença axilar na patologia pós-operatória. Das vinte e três pacientes com ausência de doença axilar, 82,6% das pacientes apresentavam, ao exame clínico na triagem, apenas edema cutâneo como característica para classificação T4. **Conclusão:** A biópsia de linfonodo sentinela poderia ser considerada em casos selecionados de pacientes classificadas como T4b que apresentam como alteração apenas o edema de pele, e com o tratamento sistêmico apresentam resposta terapêutica e resolução completa da alteração cutânea, mantendo-se com axila clinicamente negativa, podendo se beneficiar de um procedimento menos invasivo na axila.

Palavras-chave: ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS; EXCIÇÃO DE LINFONODO; LINFONODO SENTINELA; METÁSTASE LINFÁTICA; NEOPLASIAS DE MAMA.

ABSTRACT

PHILIPSEN, Viviane Renata. **Profile assessment of locally advanced T4N0 breast tumors at the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva**. Monograph. (Medical Residency in Mastology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2020.

Introduction: Locally advanced breast cancer is a form of presentation that is still quite frequent in developing countries, corresponding to a heterogeneous group of tumors with varied biological behavior. Patients are usually treated with a multidisciplinary approach, including systemic treatment, radical surgery and radiation therapy. **Objective:** To evaluate if there are characteristics present in T4N0 clinical staging tumors that could support the performance of sentinel lymph node biopsy. **Method:** Retrospective study including 50 patients with locally advanced invasive breast carcinoma enrolled at the National Cancer Institute from February 2008 to August 2010. All patients underwent surgical treatment with modified radical mastectomy and all patients underwent adjuvant radiotherapy. Variables such as tumor size, number of affected lymph nodes, molecular subtype and occurrence of lymphedema were assessed. **Results:** The average age was 59.42 years. The average size of the pre-treatment tumor was 5.83 cm and post-treatment was 3.2 cm. Systemic neoadjuvant therapy was administered to 40 patients. Thirty-six cases had positive estrogen receptor, 19 patients were positive progesterone receptor, 10 patients had HER2 positive, 5 cases of negative hormone receptor and positive HER2 tumors, 9 patients with triple negative tumors and 5 patients with hybrid luminal tumors. 23 patients did not present positive lymph nodes in the surgical specimen; 18 patients had 1 to 3 positive lymph nodes, 6 patients had 4 to 9 compromised lymph nodes and 3 patients with 10 or more compromised lymph nodes. 34% of the patients had lymphedema, and 41.1% of them had no axillary disease in the postoperative pathology. Of the 23 patients with no axillary disease, 82.6% of the patients presented, at screening, on clinical examination, only cutaneous edema as a characteristic for T4 classification. **Conclusion:** Sentinel lymph node biopsy could be considered in selected cases of patients classified as T4b who present only skin edema as an alteration, and with systemic treatment present therapeutic response and complete resolution of the skin alteration, maintaining a clinically negative armpit and may benefit from a less invasive procedure in the armpit.

Keywords: BREAST NEOPLASMS; LYMPHATIC METASTASIS; LYMPH NODE EXCISION; NEOPLASM STAGING; SENTINEL LYMPH NODE.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Frequência das variáveis idade e tamanho tumoral	7
Tabela 2 — Características da doença	7
Tabela 3 — Resultado anatomopatológico da linfadenectomia axilar	8

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
BLS	biópsia de linfonodo sentinela
CMLA	câncer de mama localmente avançado
EC	estadiamento clínico
GANEA	<i>Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LA	linfadenectomia axilar
LS	linfonodo sentinela
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
QT	quimioterapia
RT	radioterapia
RE	receptor de estrogênio
RH	receptor hormonal
RP	receptor de progesterona
SENTINA	<i>SENTinel NeoAdjuvant</i>
SN	<i>Sentinel Node</i>
FNAC	<i>Following NeoAdjuvant Chemotherapy</i>
TNM	tumor linfonodo metástase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS.....	5
3	RESULTADOS	6
4	DISCUSSÃO	9
5	CONCLUSÃO.....	15
	REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por neoplasias malignas vêm aumentando nos últimos anos. Como razões possivelmente associadas a esse aumento estão o envelhecimento e o crescimento populacional, além de outros fatores de risco para o câncer, especialmente os associados ao desenvolvimento socioeconômico, como padrão de dieta e estilo de vida. O câncer é um problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura, antes dos 70 anos de idade, na maioria dos países. (BRAY *et al.*, 2018)

Conforme estimativa do ano de 2018, ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões, sem contar os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,5 milhões de óbitos excluindo os cânceres de pele não melanoma. O câncer de mama é o segundo mais incidente no mundo, contando 2,1 milhões de casos, sendo que ao selecionar apenas as mulheres, as maiores incidências foram de câncer de mama, com 24,2% de incidência. As taxas de câncer de mama predominam independentemente do Índice de Desenvolvimento Humano (BRAY *et al.*, 2018).

Para o Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. O câncer de mama feminina (excluindo tumores de pele não melanoma) ocupa a primeira posição mais frequente em todas as Regiões brasileiras, com um risco estimado de 81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte (INCA, 2019a).

Em relação à sobrevida em cinco anos, as estimativas no Brasil foram de 75,2% para o período de 2010 a 2014. Na prática clínica, observa-se a chegada de pacientes para início de tratamento em estágios avançados de câncer de mama, o que acarreta pior prognóstico. A falta de conhecimento em relação à doença e às dificuldades de acesso das mulheres aos métodos diagnósticos e ao tratamento adequado são condições apontadas para esse cenário (INCA, 2019b).

O câncer de mama localmente avançado (CMLA) corresponde a uma forma de apresentação ainda bastante frequente em países em desenvolvimento,

correspondendo a um grupo heterogêneo de tumores com comportamento biológico variado. Em comum, possuem a presença de tumor primário de grande extensão na mama, medindo mais que 5,0 cm (T3), ou comprometendo a parede torácica, a pele ou ambas (T4). Também são classificados como CMLA casos com envolvimento linfonodal extenso, de uma ou mais cadeias de drenagem linfática na região axilar, supraclavicular ou mamária interna (N2/N3), sem evidência de metástase à distância. Além desses tumores, o carcinoma inflamatório (T4d) é considerado CMLA (FRASSON *et al.*, 2018).

No Brasil, a incidência difere conforme as regiões, sendo que a proporção de casos classificados como doença avançada (estádios III e IV), antes do início do tratamento, é maior nas regiões Norte (50,1%). Já nas regiões Sul e Sudeste, a proporção de mulheres que chegam ao hospital com doença inicial (estádios 0, I e II) é de 66,6% e 65,1%, respectivamente (INCA, 2019b). O CMLA representa entre 40 e 60% das neoplasias de mama em países em desenvolvimento, em contraste com as populações que participam de programas de rastreamento, nas quais a taxa se reduz para 5% (BOFF *et al.*, 2018). Considerando o fato de que o CMLA é menos comum nos países desenvolvidos e que a heterogeneidade é uma característica da doença, encontram-se poucas publicações de qualidade metodológica abordando o tema. Mudanças no tratamento desse tipo de doença têm recebido menos atenção do público e mídia do que ocorre com estágio inicial.

A apresentação clínica do tumor de mama localmente avançado geralmente é bem evidente, uma vez que as pacientes referem alterações visíveis na mama, como massa tumoral, hiperemia, retração do mamilo, retração cutânea, massa axilar e ulcerações. A mamografia poderá evidenciar grandes áreas tumorais, distorção do parênquima, microcalcificações ou espessamento cutâneo. Ultrassonografia é um método diagnóstico complementar e possibilita a melhor delimitação do tumor. A biópsia de fragmento por agulha grossa permite o diagnóstico histológico e avaliação imuno-histoquímica, utilizadas para definição do tratamento inicial sistêmico. Mais de 75% das pacientes têm nódulo axilar clinicamente palpável ou adenopatia supraclavicular e 65 a 90% têm metástase linfonodal patologicamente confirmada. Mais de 50% têm mais de 4 linfonodos comprometidos (VALERO *et al.*, 1996).

O estadiamento de metástases à distância é fundamental em CMLA, pois aproximadamente 20% das pacientes têm evidência de doença à distância no momento do diagnóstico. No INCA, são solicitados na avaliação inicial da triagem os

exames de radiografia de tórax, exame laboratorial de bioquímica com função hepática e fosfatase alcalina, cintilografia óssea e ultrassonografia de abdome total. De acordo com o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) há indicação de imagem por tomografia de tórax e abdome com contraste ou ressonância magnética com contraste, além de cintilografia óssea ou Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitron (NCCN, 2020).

Historicamente, pacientes com CMLA eram tratadas com cirurgia radical e/ou radioterapia (RT). Entretanto, com a inclusão da quimioterapia (QT) na abordagem multidisciplinar do câncer de mama houve modificação na ordem de início dos tratamentos oncológicos. Estudos anteriores ao emprego de QT neoadjuvante demonstravam sobrevida global de 25% em 5 anos. Com os esquemas atuais de tratamento sistêmico neoadjuvante, a sobrevida global em 5 anos sobe para 80% em pacientes com estadiamento clínico (EC) IIIA e para 45% com EC IIIB (FRASSON *et al.*, 2018).

Os objetivos da QT neoadjuvante são a redução do volume tumoral (*downstaging*), aumentando a possibilidade de cirurgia conservadora em alguns casos, assim como o tratamento de micrometástases subclínicas e a avaliação da resposta tumoral *in vivo*. Avalia-se que as pacientes que evoluem para resposta patológica completa apresentam melhor prognóstico. A hormonioterapia neoadjuvante em pacientes com receptores hormonais positivos é considerada uma opção terapêutica em pacientes com comorbidades que contraindiquem o uso de agentes citotóxicos.

O tratamento cirúrgico continua sendo essencial no manejo do CMLA, mesmo quando se evidencia resposta clínica ou radiológica completa após a neoadjuvância. A mastectomia continua sendo o procedimento padrão para pacientes com grande envolvimento mamário (estadiamento pré-tratamento T4). Para pacientes cujo estadiamento antes do tratamento neoadjuvante apresentavam envolvimento cutâneo e/ou de parede torácica (T4 não inflamatório), o NCCN (BINV-14) considera a possibilidade de realizar cirurgia conservadora em casos cuidadosamente selecionados, baseado em uma avaliação multidisciplinar do risco de recorrência local. Além das contraindicações clássicas para a cirurgia conservadora, o NCCN inclui o câncer de mama classificado como inflamatório (T4d) antes da QT neoadjuvante, assim como a resolução incompleta do envolvimento cutâneo após o término da neoadjuvância (NCCN, 2020).

Com relação à cirurgia axilar, sabe-se que muitas pacientes com CMLA apresentam comprometimento clínico linfonodal e a aplicação da técnica de biópsia de linfonodo sentinela (BLS) nesses casos é objeto de amplo debate. A BLS é realizada em casos de EC axilar cN0 e, para EC axilar N1 em que ocorra resposta a terapia neoadjuvante (ycN0), propõe-se a técnica de BLS preferencialmente com dupla marcação, com uso de linfocintilografia com Tecnécio e injeção de corante azul patente, associado a amostragem mínima de 3 linfonodos. Já casos de EC N2 ou superior, esvaziamento axilar está indicado, independente do EC após a neoadjuvância. O NCCN mantém a recomendação de linfadenectomia axilar (LA) de níveis I e II associado a mastectomia ou cirurgia conservadora da mama para tratamento local dos casos de tumores localmente avançados com resposta à QT neoadjuvante (MS-49). A RT está indicada independentemente de cirurgia conservadora ou radical, estando associada à importante redução na incidência de recidiva locorregional.

O presente trabalho pretende avaliar se há características presentes em tumores de EC inicial T4N0 que poderiam dar respaldo à realização de BLS nesse grupo de pacientes. Para tal, foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo pacientes com esse subgrupo específico de estadiamento e uma revisão da literatura, com o objetivo de estudar a possibilidade de descalonamento da cirurgia axilar, a partir da análise dos dados avaliados.

2 MÉTODOS

Estudo retrospectivo, transversal, não controlado, no qual foram avaliados dados do prontuário médico e do sistema de informação hospitalar (*intranet*). Foram incluídas pacientes acometidas por carcinoma invasivo de mama localmente avançado, matriculadas no INCA, com EC inicial T4N0, no período entre fevereiro de 2008 a agosto de 2010.

Foram excluídas da análise pacientes com outros tipos de neoplasia (não epiteliais), outros estadiamentos, pacientes com axila clinicamente suspeita, sexo masculino e pacientes que realizaram RT neoadjuvante.

O estudo foi realizado no INCA através de pesquisa em banco de dados de pacientes que foram matriculadas e tratadas na instituição. Os prontuários dessas pacientes foram avaliados com a intenção de se estabelecer uma relação entre EC, radiológico e patológico com o prognóstico, procurando estabelecer aspectos clínicos favoráveis para a realização de BLS em pacientes nesse quadro clínico especificado, possibilitando assim uma conduta cirúrgica menos invasiva.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do INCA sob o número 128/11.

3 RESULTADOS

Foram revisados 51 prontuários de pacientes classificadas como câncer de mama localmente avançado na mama e axila clinicamente negativa pelo sistema de estadiamento tumor linfonodo metástase (TNM) - T4N0. Uma paciente foi excluída após a verificação do laudo histopatológico descrevendo sarcoma de mama.

Das 50 pacientes incluídas na revisão, a média de idade no momento do diagnóstico foi de 59,42 anos. O tamanho médio do tumor na mama antes do início do tratamento foi 5,83 cm (Tabela 1). Das 50 pacientes, 49 apresentavam na descrição do exame físico na triagem de edema de pele, 7 apresentavam fixação à parede torácica, 3 apresentavam ulceração na mama e 1 paciente apresentava descrição de nódulo satélite na mama acometida. Das 50 pacientes, 3 apresentaram o diagnóstico de carcinoma inflamatório (Tabela 2).

Todas as pacientes analisadas foram submetidas a tratamento cirúrgico com mastectomia radical modificada, que inclui a LA, no período de fevereiro de 2008 a agosto de 2010. Todas as pacientes foram submetidas a RT adjuvante.

Terapia neoadjuvante sistêmica foi administrada a 40 pacientes, sendo três delas com uso exclusivo de terapia endócrina neoadjuvante. Dentre essas três pacientes, uma foi com uso de anastrozol e duas pacientes fizeram uso de tamoxifeno.

Considerando o perfil imunohistoquímico dos tumores dessa amostra, trinta e seis casos tinham receptor de estrogênio (RE) positivo, dezenove pacientes eram receptor de progesterona (RP) positivo. Foi considerado positivo quando RE e/ou RP maior ou igual a 1%. Dez pacientes apresentavam superexpressão do gene HER2, sendo que em 2 casos o HER2 não foi avaliado e em um caso resultou indeterminado. Cinco casos foram de tumores receptor hormonal negativo e HER2 positivo. Nove pacientes apresentaram tumores triplo negativos (sem expressão de receptores hormonais nem de HER2) e cinco pacientes com tumores do tipo luminal híbrido, com receptores hormonais (RH) e de HER2 positivos. A invasão linfovascular na avaliação histopatológica do tumor estava presente em vinte e três pacientes (Tabela 2).

Tabela 1. Frequência das variáveis idade e tamanho tumoral

VARIÁVEL	MÉDIA	MÁXIMO	MÍNIMO
Idade	59,42	86	30
Tamanho clínico do tumor (cm)	5,83	15,0	2,0
Tamanho patológico do tumor (cm)	3,2	Resposta patológica completa	8

Tabela 2. Características da doença

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
TOTAL	50	100
Edema de pele	49	98
Fixação à parede torácica	7	14
Ulceração na mama	3	6
Nódulo satélite	1	2
Carcinoma inflamatório	3	6
Terapia neoadjuvante	40	80
Receptor estrogênio +	36	72
Receptor progesterona +	19	38
RH + HER2 +	5	10
RH – HER2 +	5	10
Triplo negativo	9	18
Invasão linfovascular	23	46

Na avaliação do laudo histopatológico da peça cirúrgica, o tamanho médio do tumor foi 3,2 cm. Em sete casos o laudo descrevia a presença de ulceração no laudo da peça cirúrgica. Em relação à LA, 23 pacientes (46%) das 50 não apresentaram

linfonodos positivos (pN0) na peça cirúrgica. Dezoito pacientes apresentaram estadiamento patológico pN1, sendo dez pacientes com apenas um linfonodo positivo, seis pacientes com dois linfonodos positivos, e duas pacientes com três linfonodos positivos. Seis pacientes entre as analisadas apresentaram de 4 a 9 linfonodos comprometidos (pN2) e três pacientes foram classificadas como pN3, com 10 ou mais linfonodos comprometidos. O extravasamento nodal foi descrito em oito casos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado anatomopatológico da linfadenectomia axilar

Número de linfonodos	Número de pacientes	%
pN0	23	46
pN1	18	36
pN2	6	12
pN3	3	6

Das 50 pacientes incluídas na análise, dezessete (34%) apresentaram descrição de linfedema em consulta da fisioterapia, sendo que sete delas (41,1%) não apresentaram doença axilar na patologia pós-operatória (pN0). Das vinte e três pacientes com ausência de doença axilar no laudo histopatológico (pN0), dezenove (82,6%) pacientes apresentavam, ao exame clínico na triagem, apenas edema cutâneo como característica para classificação T4b. Três pacientes apresentavam além do edema cutâneo, fixação a parede torácica (T4c) e uma paciente apresentava apenas fixação na parede torácica, sem edema (T4a). Nesse subgrupo de pacientes, três pacientes não realizaram tratamento neoadjuvante; duas fizeram terapia endócrina neoadjuvante. Treze pacientes pN0 eram RH positivo, uma paciente HER2 positivo, oito pacientes triplo negativos.

4 DISCUSSÃO

O estadiamento T4 inclui tumores de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ou para pele, sendo classificados como T4a casos com extensão para parede torácica não incluindo o músculo peitoral; como T4b casos descritos com ulceração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou edema, incluindo tipo casca de laranja, que não preencham critérios para carcinoma inflamatório e T4c quando ambas as características de T4a e T4b estão presentes. O carcinoma inflamatório da mama (T4d) é uma entidade clínico patológica caracterizada por hiperemia, edema em casca de laranja envolvendo um terço ou mais da pele da mama. É um diagnóstico clínico, pode estar associado ou não à massa subjacente. É importante ressaltar que achados microscópicos de tumores satélites dérmicos ou cutâneos, na ausência de ulceração ou edema cutâneo, não qualificam como T4b.

Acredita-se que o risco de sequelas após o tratamento de câncer de mama é proporcional à extensão da doença ao diagnóstico e, conseqüentemente, pela maior necessidade de intervenção terapêutica por cirurgia e/ou RT. Como problemas associados ao tratamento, estão o linfedema, os cordões axilares e a ocorrência de sintomas como dor e parestesia secundários a lesão de nervos, especialmente o nervo intercostobraquial. Também pode ocorrer restrição de movimentos do ombro e do membro superior ipsilateral, escápula alada por lesão do nervo torácico longo causando paralisia do músculo serrátil, linfocele ou seroma.

O linfedema é uma das sequelas mais preocupantes e ocorre por bloqueio da drenagem linfática com represamento e extravasamento da linfa no local afetado. O quadro clínico apresenta-se como acúmulo de linfa no tecido intersticial, causando edema e limitação funcional, em geral aparecendo em período de 6 a 12 meses após a intervenção cirúrgica. Possui evolução insidiosa com piora progressiva, e a obesidade e o sedentarismo são fatores de risco para o desenvolvimento. Na avaliação clínica do linfedema, a paciente apresenta sensação de peso no membro superior, além de alterações cutâneas, alteração da coloração da pele e fibrose tecidual. O uso de medidas seriadas da circunferência do membro superior a cada 7 cm em ambos os membros é realizado para acompanhar o desenvolvimento de aumento de volume, considerando significativo de linfedema uma diferença maior que

2,0 cm entre os dois membros. Neste estudo, foi considerado linfedema sempre que estivesse descrito na evolução da consulta de fisioterapia a ocorrência desse diagnóstico.

Com a publicação do estudo do *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z0011, os mastologistas têm aumentado o interesse em alterar a prática para condutas menos invasivas na axila nas quais exista pouco acometimento nodal. A especialidade vem apresentando mudanças em direção a uma abordagem axilar mais conservadora, com a perspectiva de novos dados de segurança para cirurgia axilar após terapia sistêmica neoadjuvante. Tanto para pacientes como para cirurgiões, é extremamente desejável evitar a LA, desde que se obtenha segurança comprovada, reduzindo as morbidades associadas a esse procedimento cirúrgico. Além disso, aproximadamente 25% das pacientes com axila clinicamente negativa ao diagnóstico apresentam metástase nodal, sendo que, em menos de 6% dos casos, as metástases são em 3 ou mais linfonodos (PILEWSKIE *et al.*, 2016). Com a identificação de quais as características clínicas ou patológicas que possibilitariam a realização de cirurgia menos invasiva na axila através da BLS com resultado negativo, haveria o benefício de evitar a morbidade associada a LA. Além disso, a recorrência nodal após BLS negativo é um evento incomum.

Os estudos que demonstraram alta taxa de falso negativo e uma grande variabilidade na taxa de detecção do linfonodo sentinela (LS) após tratamento sistêmico neoadjuvante incluíram pacientes em diferentes estadiamentos, pacientes com grande comprometimento nodal e pacientes que mantiveram axila positiva após neoadjuvância, sendo que esses fatores significativamente afetam a acurácia da BLS.

Para explicar as possíveis razões pelas quais ocorre a falha na identificação do linfonodo sentinela após terapia neoadjuvante, descreve-se a fibrose dos canais linfáticos por êmbolos tumorais que responderam ao tratamento, causando alteração da drenagem linfática, assim como a degeneração gordurosa por apoptose das células tumorais e uma resposta não uniforme ao tratamento da axila causariam uma alta taxa de falso negativo para BLS neoadjuvante.

Os estudos SENTINA e ACOSOG Z1071 foram considerados negativos pois as taxas de falso negativo foram maiores que as estabelecidas (10%) para validade estatística. No entanto, os resultados foram considerados aceitáveis quando 3 ou mais linfonodos sentinela foram identificados. No estudo randomizado SENTINA (KUEHN *et al.*, 2013), um grupo com axila clinicamente negativa (cN0) e BLS positiva pré-QT

foi submetido a nova BLS após neoadjuvância, seguido de LA. A taxa de identificação foi de 61% e de falso negativo de 52%, mostrando resultados desanimadores para realização sistemática de BLS pré-QT neoadjuvante. Quando apenas um linfonodo ressecado a taxa de falso negativo foi de 24%, caindo para 19% quando foram ressecados dois linfonodos e reduzindo para uma taxa de falso negativo de 7% quando três ou mais linfonodos foram retirados. Com uso de apenas uma técnica de marcação do linfonodo sentinela, a taxa de falso negativo ficou em 16%, entretanto com a utilização da técnica de dupla marcação, a taxa de falso negativo foi de 9%. No estudo ACOSOG Z1071 (BOUGHEY *et al.*, 2013), a taxa de falso negativo quando dois linfonodos foram excisados foi de 21%. Quando foram retirados três ou mais linfonodos, a taxa de falso negativo caiu para 9%. Com uso de uma técnica de marcação do linfonodo sentinela, a taxa de falso negativo foi de 20% e com a marcação dupla a taxa de falso negativo foi de 11%. E no estudo SN FNAC, (BOILEAU *et al.*, 2015) a taxa de falso negativo quando um linfonodo foi identificado na BLS foi de 18%, caindo para 5% de falso negativo quando dois linfonodos ressecados e para uma taxa de 5% de falso negativo quando três ou mais linfonodos foram identificados. Nas pacientes com utilização de técnica de marcação única do LS, a taxa de falso negativo foi de 16% e com a dupla marcação, a taxa ficou em 5% de falso negativo.

Estudos subsequentes mostraram a possibilidade de realizar BLS pós QT neoadjuvante (PILEWSKIE & MORROW, 2017), com a utilizando da técnica de BLS com dupla marcação e excisando 3 ou mais linfonodos sentinela, alcançando-se taxas menores que 10% de falso negativo. A taxa de identificação do LS e taxa de falso negativo em axilas clinicamente negativas ao diagnóstico (cN0) foram similares em cenários pré neoadjuvância e pós neoadjuvância.

Em 2015, um estudo retrospectivo realizado no Instituto Europeu de Oncologia, Galimberti e cols. avaliaram a BLS após tratamento neoadjuvante. Foram analisadas ao todo 396 pacientes com estadiamento cT1-T4, cN0-N2, submetidas a terapia neoadjuvante (QT, hormonioterapia ou ambas) e BLS realizada nos casos com axila clinicamente negativa após terapia neoadjuvante, ou seja, pacientes cN0 as quais permaneceram negativas e pacientes com axila positiva N1 ou N2 que se tornaram negativas após a neoadjuvância. A LA foi omitida quando LS foi negativo. O tempo de *follow-up* foi de 61 meses e a sobrevida global em 5 anos foi 86% nas pacientes inicialmente cN1-N2 e 93% nas pacientes com cN0 - diferença não estatisticamente significativa. A reposta patológica completa mostrou-se um fator preditivo positivo no

cálculo de sobrevida. Pelo menos um linfonodo sentinela foi identificado em todas as pacientes. Foram ressecados 3 ou mais linfonodos em 79 das 396 pacientes. Das 249 pacientes inicialmente cN0, a maioria (63,1%) tiveram LS negativo (pN0) e 36,9% apresentaram LS positivo. Recorrência axilar ocorreu em uma paciente (0,4% de falha axilar) com axila inicialmente negativa após um ano de seguimento. Esse estudo incluiu 7 pacientes (2,8%) com EC inicial T4N0 nas quais foi realizado a BLS (GALIMBERTI *et al.*, 2015).

Um dos primeiros estudos sobre o tema foi o *Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante* (GANEA), uma avaliação prospectiva, multicêntrica, que analisou a taxa de detecção, a taxa de falso negativo e a acurácia de BLS após a QT neoadjuvante em tumores avançados operáveis, com axila cN0 e cN1. Nas pacientes cN0, a taxa de identificação do linfonodo sentinela foi de 94,6% e a taxa de falso negativo 9,4%, enquanto que nas pacientes cN1, a taxa de identificação foi de 81,5% e a taxa de falso negativo foi de 15%. Entretanto, esse estudo excluiu pacientes com estadiamento T4 e também as pacientes submetidas a mastectomia (CLASSE *et al.*, 2009).

O *Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance* (ALMANAC) foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico publicado em 2006 por Mansel e cols. avaliando os desfechos de qualidade de vida e mobilidade do membro superior entre pacientes submetidas a biópsia de linfonodo (BLS) e a LA em câncer de mama operáveis com axila clinicamente negativa. A mastectomia foi realizada em 8% das pacientes submetidas a BLS e em 10% no grupo das pacientes submetidas a LA. Os tumores maiores do que 5,0 cm corresponderam a 2% em ambos os grupos. A taxa de linfedema de grau moderado a grave, após um ano do tratamento cirúrgico, ocorreu em 5% das pacientes submetidas a BLS e em 13% das pacientes submetidas a LA. A perda de sensibilidade um mês após a cirurgia ocorreu em 18% no grupo BLS e em 62% no grupo LA. Com os resultados desse estudo, foi concluído que a BLS está associada a menor morbidade do membro superior do que a linfadenectomia, assim como a melhores desfechos de qualidade de vida e redução da ocorrência de linfedema e de alterações sensitivas (MANSEL *et al.*, 2006).

O estudo NSABP B-32 foi um ensaio clínico randomizado, fase 3, publicado em 2010 por Krag e colaboradores, que avaliaram 5611 pacientes com axila clinicamente negativa, divididas em dois grupos: no grupo 1 todas as pacientes foram submetidas a BLS e a LA e no grupo 2 as pacientes foram submetidas a BLS e a LA apenas

quando o LS foi positivo para malignidade. O desfecho primário foi a sobrevida global e o seguimento médio das pacientes foi de 95,6 meses. A sobrevida global no grupo 1 foi de 91,8% e no grupo 2 de 90,3%; a sobrevida livre de doença em 8 anos foi de 82,4% no grupo 1 e de 81,5% no grupo 2. A partir desse estudo, concluiu-se que a sobrevida global, a sobrevida livre de doença e o controle regional são estatisticamente equivalentes entre os dois grupos (Krag *et al.*, 2010). Isso significa dizer que, quando o linfonodo sentinela for negativo, a realização apenas da biópsia do linfonodo sentinela, sem a necessidade de esvaziamento axilar, é uma conduta apropriada, segura e efetiva para tratamento de pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa. Essa publicação incluiu pacientes de qualquer tamanho tumoral, estratificando em menor ou igual a 2,0 cm, entre 2,1 e 4,0 cm e maior ou igual a 4,1 cm, não detalhando se foram analisadas pacientes de acordo com estadiamento TNM. Pacientes com tumores maiores ou iguais a 4,1 cm corresponderam a 4,9% das pacientes do estudo, e foram submetidas a mastectomia 12,5% das pacientes (Krag *et al.*, 2010).

Já o estudo publicado em 2002 (Stearns *et al.*, 2002) avaliou a realização de BLS após tratamento neoadjuvante (QT ou hormonioterapia) em 34 pacientes com câncer de mama localmente avançado. O desfecho primário foi a taxa de detecção do linfonodo sentinela. Foram incluídas pacientes com estadiamento T4 (26%) e pacientes com axila clinicamente negativa cN0 (24%). Todas as pacientes foram submetidas a BLS com azul patente seguido por LA de níveis I e II. A BLS foi realizada com sucesso em 29 de 34 pacientes, com taxa de detecção de 85%, 45% das pacientes apresentaram LS positivo e em 28% o LS foi negativo. Em 17% dos casos, o LS foi o único linfonodo positivo identificado. Nas pacientes com carcinoma inflamatório (T4d), 25% dos casos não foi identificado o linfonodo sentinela e a taxa de identificação nessas pacientes foi de 75%. A taxa de falso negativo foi de 14% e valor preditivo negativo de 73%. Na análise que excluiu as pacientes com carcinoma inflamatório, a taxa de detecção subiu para 89% e a taxa de falso negativo reduziu para 6%, com valor preditivo negativo de 88%. O estudo demonstrou que o LS no grupo de CMLA teve acurácia em 90% dos casos e, excluindo carcinoma inflamatório, a acurácia aumenta para 96% das pacientes avaliadas. Concluiu ainda que, no carcinoma de mama localmente avançado, excluindo o carcinoma inflamatório, a BLS após tratamento neoadjuvante pode prever com acurácia o *status* axilar em 96% dos casos. O carcinoma inflamatório apresenta uma alta taxa de falso negativo, sendo de

difícil aplicação a técnica do linfonodo sentinela. Nesses casos, mastectomia radical modificada segue sendo o tratamento mais indicado (STEARNS *et al.*,2002).

Em um editorial publicado em 2007, Boughey & Hunt reportaram que, embora existam poucos dados publicados a respeito da técnica de biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com estadiamento T4 por envolvimento de pele ou de parede torácica, a maioria das pacientes recebe tratamento neoadjuvante e poderia então ser considerada a abordagem por BLS no momento do tratamento cirúrgico (BOUGHEY & HUNT, 2007).

Considera-se que a LA em casos de câncer de mama localmente avançado é uma abordagem terapêutica, para controle local da doença, e prognóstica, indicando a resposta da QT nos linfonodos axilares. Supondo-se no caso de uma paciente com boa resposta clínica na mama, com axila clinicamente negativa antes e após o tratamento sistêmico neoadjuvante, que sendo submetida a BLS, com a identificação de três ou mais, com resultado negativo, esse procedimento poderia ser considerado como avaliação prognóstica, pois sabidamente a paciente será submetida a terapêutica adjuvante por RT de plastrão e de cadeias de drenagem linfática, com base no EC inicial.

Na amostra do presente estudo, 82,6% das pacientes com ausência de doença axilar no laudo histopatológico (pN0), apresentavam ao exame clínico na triagem apenas edema cutâneo como característica para classificação T4b. De todas as pacientes analisadas, 46% não tinham doença axilar clinicamente, nem patologicamente (pN0) e, 41,1% dessas pacientes pN0 desenvolveram linfedema, uma seqüela que afeta de forma importante a qualidade de vida. A BLS poderia, então, ser considerada em casos selecionados de pacientes classificadas como T4b, que apresentam como alteração apenas o edema de pele e que com o tratamento sistêmico apresentam resposta terapêutica e resolução completa da alteração cutânea, mantendo-se com axila clinicamente negativa, podendo, portanto, se beneficiar de um procedimento menos invasivo na axila.

5 CONCLUSÃO

Observa-se uma mudança de paradigma global em direção à redução da abordagem cirúrgica para cirurgias mais conservadoras, com base em evidências científicas. O sobretratamento (*overtreatment*) é a realização de um tratamento mais extenso do que o requerido para aquele caso. As mudanças de conduta atreladas aos resultados do estudo ACOSOG Z0011 são um exemplo de redução do sobretratamento.

Considerando que todas as pacientes com tumores localmente avançados na mama são submetidas a RT adjuvante após mastectomia radical modificada, poderíamos considerar que em pacientes com axila clinicamente negativa e patologicamente negativa submetidas a RT de cadeias de drenagem linfática ocorreria um sobretratamento, com aumento da chance de sequelas como o linfedema.

São necessários mais estudos envolvendo câncer de mama localmente avançado e principalmente, estudos prospectivos de boa qualidade metodológica envolvendo pacientes com esse subgrupo de câncer de mama com classificação inicial T4bN0 para avaliar a taxa de detecção, a taxa de falso negativo e desfechos de sobrevida e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- BOILEAU, J. F. *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. **J Clin Oncol.** v. 33, n. 3, p.258-64, 2015.
- BOUGHEY, J. C. *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 14, p.1455-61, 2013.
- BOUGHEY, J. C. & HUNT, K. K. Expanding the indications for sentinel lymph node surgery in breast cancer. **Future Oncology**, v. 3, n. 1, p. 9-14, 2007.
- BRAY, F *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* **Hoboken**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.
- CLASSE, J.M. *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante (GANEA), a French prospective multicentric study. **J Clin Oncol.**v. 27, n.5, p.726-32, 2009.
- FRASSON, A. L. *et al.* **Doenças da Mama: guia de bolso baseado em evidências.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. 650 p.
- GALIMBERTI, V. *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. **Eur J Surg Oncol**, v.42, n.3, p.361-68, 2016.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.120 p.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil:** síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. 85p.
- KRAG, D. N. *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol**, v.11, n. 10, p. 927-3, 2010.

KUEHN, T. *et al.* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. **Lancet Oncol**, v. 14, n.7, p. 609-18, 2013.

MANSEL, R. E. *et al.* Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. **J Natl Cancer Inst**, v. 98, n. 9, p.599-609, 2006.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Breast Cancer**, Version 2.2020 – February 5, 2020.

PILEWSKIE, M. *et al.* Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? **Ann Surg Oncol**, v. 23, n. 4, p. 1123-8, 2016.

PILEWSKIE, M. & MORROW, M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. **JAMA Oncol**, v.3, n. 4, p. 549-55, 2017.

STEARNS, V. *et al.* Sentinel Lymphadenectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer May Reliably Represent the Axilla Except for Inflammatory Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 9, n.3, p.:235-42, 2002.

VALERO, V. BUZDAR, A.U.; HORTOBAGYI, G.N. Locally advanced breast cancer. **The Oncologist**, v. 1, n.1 & 2, p. 8-17, 1996.